HC 4YV8 K

Bibliothek medizinischer Monographien
BAND IV.

DR. E. MEIROWSKY

ÜBER DEN URSPRUNG DES MELANOTISCHEN PIGMENTS DER HAUT UND DES AUGES

Leipzig □ □ □ Verlag von
Dr. Werner Klinkhardt

27.D.306

AUS DER KÖNIGL. UNIVERSITÄTSKLINIK
FÜR HAUTKRANKHEITEN IN BRESLAU
(DIR.: GEH. MEDIZINALRAT PROF. DR. A. NEISSER)

ÜBER DEN URSPRUNG DES MELANOTISCHEN PIGMENTS DER HAUT UND DES AUGES

VON

DR. E. MEIROWSKY
ASSISTENT DER KLINIK

LEIPZIG 1908 ◇ VERLAG VON
DR. WERNER KLINKHARDT

100908Bms

BOSTON MEDICAL
OCT 31 1911
LIBRARY.

Seinem Lehrer,

Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. A. Neisser,

widmet diese Arbeit
als ein Zeichen seiner Verehrung und Dankbarkeit
der Verfasser.

Vorwort.

Die Frage nach dem Ursprung des melanotischen Pigments hat als biologisches Problem die Naturforscher aller Zeiten beschäftigt, ohne daß es gelungen wäre, eine einheitliche Auffassung zu erzielen. Schroff und unvermittelt stehen auch heute noch die Ansichten einander gegenüber. Dieser Umstand rechtfertigt das Erscheinen einer Monographie, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, eine objektive Darstellung der bisherigen Anschauungen zu geben und diese an der Hand mehrjähriger eigener Studien zu ergänzen; denn nur die genaue Kenntnis der normalen Verhältnisse kann die Grundlage für die Beurteilung der Pigmentanomalien werden.

Die Anregung zum Studium dieser Frage ergab sich aus einer Untersuchung über die Wirkung des Finsenlichtes auf die normale Haut. Bei der ersten Bearbeitung während meiner praktischen Tätigkeit in Graudenz haben Herr Professor Dr. Unna-Hamburg, Herr Dr. med. Pappenheim-Berlin und Herr Dr. Robert Rössle-München die Liebenswürdigkeit gehabt, meine Befunde zu kontrollieren, resp. mich mit Material zu unterstützen, wofür ich ihnen auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche. Besonderes Interesse hat der so früh dahingeschiedene Eugen Albrecht meinen Studien entgegengebracht. Noch kurze Zeit vor seinem Tode hatte ich Gelegenheit, diesem ausgezeichneten Manne von neuem meine Präparate, deren objektiven Inhalt und deren Deutung er anerkannte, vorzulegen. Seine Absicht, durch eigene Arbeiten das Problem weiter zu fördern, ist leider durch seinen plötzlichen Tod vereitelt worden.

In den richtigen Fluß kamen meine Studien jedoch erst, als ich an der Königlichen Klinik für Hautkrankheiten in Breslau die Vorteile eines großen Laboratoriums, einer ausgezeichneten Sammlung und

Bibliothek genoß und mich der liebenswürdigen Unterstützung und Förderung meines Chefs und hochverehrten Lehrers, des Herrn Geheimrat Neisser, zu erfreuen hatte. Auch Herrn Oberarzt Dr. Zieler bin ich für sein freundliches Interesse zu Dank verpflichtet, ebenso meinem Verleger, Herrn Dr. Werner Klinkhardt, der durch sein Entgegenkommen die Herausgabe dieser Arbeit erleichtert hat.

Breslau, Juli 1908.

E. Meirowsky.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorwort VI

Erster Teil. Ursprung des Epidermis- und Kutispigments 1

Erstes Kapitel. Einleitung 3

Zweites Kapitel. Das Oberhautpigment — ein Produkt der Kutis . . 7

Drittes Kapitel. Das Oberhautpigment — aufgefaßt als autogen in der Epidermis entstandenes Pigment 26

Viertes Kapitel. Eigene Untersuchungen 46

a) Belichtung menschlicher Haut mit der Finsen- und der Quarzlampe 46

b) Belichtung von Narben mit der Finsenlampe 48

c) Sonnenbelichtungsversuche an Kaninchenhaut 49

d) Der Pigmentierungsvorgang bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung 50

e) Pigmententstehung in embryonaler Haut 51

f) Bildung des Pigments in der schwarzen Feder der Taube 51

g) Regeneration epilierter Haare 53

h) Über Pigmentbildung in überlebender Haut 53

α) nach Belichtung 53

β) bei der Autolyse 53

i) Über die Natur der verzweigten Zellen in der Epidermis 55

k) Ursprung und Entstehung des Kutispigments 62

Zusammenfassung 64

Zweiter Teil. Die Muttersubstanzen des Pigments 69

Fünftes Kapitel. Die Beziehungen des Kerns zur Pigmentbildung . . 71

Sechstes Kapitel. Eigene Untersuchungen 81

a) Untersuchungsmethoden 82

b) Mit Finsenlicht belichtete Haut 83

c) Belichtung von Narben 85

d) Mit Sonnenlicht belichtete Kaninchenhaut 86

e) Pigmentbildung in der Ochsenkonjunktiva 87

f) Pigmentbildung in der Epidermis eines Melanoms 87

g) Pigmentbildung in der Haut von Triton- und Froschlarven 87

h) Pigmentbildung in embryonaler Haut 87

i) Bildung des Pigments bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung 88

k) Die Pigmentbildung in Melanosarkomen 89

l) Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut 90

Seite

m) Pigmententstehung bei der Regeneration ausgezogener Haare . . . 91
n) Pigmentbildung in der Kutis 91
α) in Kutiszellen 91
β) in Mastzellen 92
γ) aus Hämoglobin 92
o) Hämoglobin und Pigment 96
p) Entstehung des Augenpigments 97
Siebentes Kapitel. Zusammenfassung 98
Achtes Kapitel. Über die Natur der durch Pyronin rot gefärbten Kernsubstanz 103
Neuntes Kapitel. Ist das Phänomen des Austritts chromatischer Substanzen ein für die Pigmentbildung spezifischer Prozeß? 109
Zehntes Kapitel. Bisherige Angaben über die Mitwirkung von Fermenten bei der Pigmentbildung 111
Elftes Kapitel. Schluß 114
Erklärung zu den Tafeln 116
Literatur 118

Erster Teil.

Ursprung des Epidermis- und Kutispigments.

BOSTON MEDICAL
OCT 31 1911
LIBRARY.

Erstes Kapitel.

Einleitung.

Ein wahres Fieber, so schreibt G. Pouchet, hatte die Holländer ergriffen, als ihnen aus ihren Kolonien mit ihren Waren auch jene schwarzen Menschen zugeführt wurden, die die Europäer bis dahin nur aus den Beschreibungen der Reisenden kannten. Bald wurde aus ihnen eine Modesache gemacht, und jeder reiche Engländer oder Holländer mußte sich, wenn er für vornehm gelten wollte, seinen Neger halten. In demselben Maße, wie das allgemeine Interesse an diesen Menschen, wuchs auch die brennende Begierde der Gelehrten, das Geheimnis zu lüften, welches sich hinter der Schwärze der Haut verbarg. So ist es zu erklären, daß jede Sektion eines Negers als ein ganz besonderes Ereignis in der Wissenschaft der damaligen Zeit angesehen und in großen Arbeiten ausführlich beschrieben wurde.

Der erste, der das Glück hatte, den Leichnam eines Schwarzen zur Untersuchung zu bekommen, war der Königsberger Professor J. Stark. Im Jahre 1695 sezierte er den Neger des Prinzen von Holland. Ihm folgten Reinhold Wagner, dann Santorini, der, um sich bei seinen frommen Landsleuten nicht mißliebig zu machen, die Sektion in der Nacht ausführte und zu diesem Ereignis den berühmten Morgagni eingeladen hatte.

Im Jahre 1716 bildet Ruysch im Thesaurus anatomicus (Tabl. 61, Fig. 2) zwei Negerföten ab und 15 Jahre später wird zum ersten Mal die Haut eines Negers in einer Arbeit von B. S. Albi farbig dargestellt.

Als nun gar im Jahre 1744 ein albinotischer Neger nach Paris kam, nahm alle Welt an diesem Ereignis teil, und sogar die philosophischen Zirkel beteiligten sich an der Diskussion dieses Problems.

Um die Mitte des achtzehnten Jahrhunderts lieferten Baeck und Meckel ausgezeichnete Beschreibungen der farbigen Negerhaut. Um dieselbe Zeit kamen auch in Rouen 2 Neger zur Sektion, und dieses Ereignis gab zu einer großen Reihe von Publikationen Veranlassung.

Alle Beobachter stimmten damals darin überein, daß der schwarze Hautfarbstoff des Negers in der Malpighischen Schleimschicht liegt.

Eigenartig sind die Erklärungen, die die Autoren für die Schwärze der Negerhaut gaben. Damals verdunkelte die theologische Wissenschaft das selbständige Denken, und an seine Stelle trat eine scholastische Gelehrtheit, die alle Erscheinungen der Natur mit göttlichen und überirdischen Dingen in Zusammenhang bringen wollte. So kam es, daß ein Gelehrter, den die damalige Zeit als ihren zweiten Nestor bezeichnete, J. H. Hannemann, die schwarze Farbe der Neger auf einen Fluch gegen Ham, den gottlosen Sohn Noahs, zurückführte.

Erst nachdem sich in späteren Jahrzehnten die Naturwissenschaft aus dem Banne der Theologie frei gemacht hatte, begannen auch die Anschauungen über das Pigment eine konkrete Form anzunehmen, wenn sie uns auch noch fremdartig genug anmuten. Sie finden ihren Ausdruck in zahllosen, jetzt nicht mehr zu übersehenden Einzeldarstellungen, die uns glücklicherweise durch Enzyklopädien und Sammelreferate jener Zeit zugänglich sind. Aus dem Jahre 1823 besitzen wir eine Monographie über das Pigment von C. F. Heusinger. Um die Bedeutung der Pigmente gehörig aufzufassen, muß man sich, nach diesem Autor, daran erinnern, daß die ersten Gegensätze, die sich uns in dem Körper der Tiere darbieten, die des Zentrums gegen die Peripherie, oder, was damit gleichbedeutend ist, des Darms gegen die Haut, der Verdauung gegen die Atmung sind. Dieser Gegensatz ist immer die erste Bedingung des Lebens. Fortwährend rinnen nach jener Auffassung „dephlogistisierte“ Teile des Leibes von der Oberfläche des Körpers in sein Inneres, und fortwährend wird Brennstoff aus dem Innern nach der Peripherie geführt. Auf der Oberfläche des Körpers, zu der auch die Lunge gehört, wird der Brennstoff abgesetzt und entweder als Kohlensäure hinweggeführt oder als Pigment in und auf der Haut abgelagert. Heusinger glaubt auch an eine Beziehung des Pigments zur Fettbildung, denn es sei merkwürdig, daß das Pigment in den Haarkeimen des Foetus gleich nach dem ersten Fett abgesondert wird. Auch scheint nach Heusinger für diese Beziehung der Fettbildung zur Pigmentbildung die Beobachtung zu sprechen, daß Menschen von dunklem Teint, wie „Cholerische und Melancholische“, selten fett sind, daß dagegen fette Menschen einen besonders hellen Teint zu haben pflegen. Argumente dieser Art werden von Heusinger in großer Zahl angeführt. Seine Schlußfolgerung ist jedenfalls die, daß die Farbe des Negers und aller farbigen Menschen von dem auf der Haut niedergeschlagenen Kohlenstoff herrührt. Er identifiziert jedoch den Hautfarbstoff mit allen überhaupt im normalen und pathologischen Zustande vorkommenden Verfärbungen, mit der „Gelbsucht, Grünsucht, Schwarz-

sucht, dem schwarzen Nasenschleim usw.“ Heusinger faßt die Resultate seiner Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen:

1. Alle im normalen Zustande in dem Körper abgesonderten Pigmente sind kohlenreich;
2. die anormalen Pigmente sind den normalen ähnlich;
3. die anormalen Pigmente sind modifizierte Blutfarbe;
4. ihre Absonderung steht in genauem Zusammenhang mit der Fettabsonderung;
5. sie sind die schwarze Galle der älteren Ärzte;
6. sie sind ein Zeichen erhöhter Venosität, ein Zeichen mangelnder Dephlogistisierung, besonders mangelnder Dekarbonisation des Körpers.

Ähnliche Anschauungen werden in Burdachs Physiologie der Erfahrungswissenschaft ausgesprochen. Das Pigment soll eine Mittelstufe zwischen hämatischer und plasmatischer Bildung sein, entweder ein einheitlicher Stoff oder eine Dekomposition von dunkel gewordenem Kruor. Dem Kruor wird eine große Bedeutung beim Zustandekommen der schwarzen Farbe im Harn, bei chronischer Erkrankung des Pfortadersystems, bei der Galle während der Manie, beim Darmkot während der Melancholie und bei allen möglichen anderen Dingen zugeschrieben.

An festen Gebilden kommt der Kruor, nach der Ansicht der damaligen Zeit, in Form von Melanosen vor, das heißt, als eine „flüssige oder breiartige oder feste klumpige oder blättrige Masse, die entweder in Bälgen eingeschlossen oder schichtweise zwischen den Geweben gelagert ist.“ „Melanose hat keinen Geruch, keinen Geschmack, färbt ab, mischt sich mit Wasser und Weingeist und verbrennt mit brandigem Geruch zu Kohle.“ Jene Materie bestand an der Haut, nach den Angaben Burdachs, aus einer Schicht brauner, schwärzlicher Körnchen, die durch morphologischen Schleim vereinigt sind und aus den peripheren Gefäßen sezerniert wurden. Während also der Farbstoff der Haut von diesem Autor bereits als eine Vereinigung braun-schwärzlicher Körnchen aufgefaßt wird, wurde von den damaligen Autoren das Pigment der Haare als eine fettige Substanz angesehen, die, von den Blutgefäßen der Zwiebel sezerniert, die Hornsubstanz durchdringt und an diese gebunden ist.

Die hier kurz geschilderte Auffassung von dem Wesen des Pigments hatte allgemeine Geltung, bis sich Bruch im Jahre 1844 dagegen wendet, daß das Pigment als eine Vereinigung feinster, im Zellengewebe verteilter Körnchen aufzufassen sei. Er führte vielmehr die Farbe der Haut auf gefärbte gelbe und rötliche Körnchen und glatte Kerne zurück. Dieselbe Ansicht vertrat auch Krause in Rud. Wagners Handwörterbuch der gesamten Physiologie: „Die Färbung hat,“ deduziert Krause, „vorzüglich ihren Sitz in der tiefsten oder innersten Schicht der Epidermis, welche selbst in dünnen Schnitten die Farbe der Maserung des unpolierten

Eschen- oder Nußbaumholzes und ganz nahe am Korium sogar eine noch tiefere Färbung darbietet und sich derart hauptsächlich von der dunkleren Färbung der scharf konturierten Kerne abhebt, sowohl der freiliegenden, als der schon in Zellen eingeschlossenen. Auch die kleinen, nur 1/210‴ großen Zellen dieser Schicht sind braun, jedoch bei weitem nicht so tief gefärbt, als ihre 1/420‴ großen Kerne. In der mittleren Schicht sind die Kerne ebenfalls braun und viel dunkler, als in der Epidermis anderer Stellen."

Einige Jahre vorher hatte Henle angegeben, daß die Färbung der Haut von Pigmentzellen herrühre, die den Zellen des Augenpigments absolut ähnlich seien. Gegen diese Auffassung wendet sich Krause besonders scharf und gibt seiner Verwunderung darüber Ausdruck, daß diesem ausgezeichneten Forscher die Tatsache hat entgehen können, daß die Färbung vorzüglich von den dunkelbraunen, beinahe schwarzbraunen Zellkernen abhängt.

Trotzdem G. Simon (Müllers Archiv 1840, pag. 170) in der untersten Schicht der Oberhaut Pigmentzellen fand, die das Pigment „als kleine Körnchen nur an der Peripherie" enthalten, schließt er sich in seinem im Jahre 1851 erschienenen Lehrbuch der Hautkrankheiten der Ansicht Krauses vollkommen an. „Ich beobachtete," so schreibt er, „im Rete Malphigi dunkel gefärbte Körperchen, die sowohl in ihrer Größe und Form, als auch in der Art, wie sie nebeneinander gelagert waren, den Zellkernen in der untersten Oberhautschicht gleichen. Bei vielen ließ sich deutlich eine umhüllende, ebenfalls gefärbte Zelle unterscheiden."

Todd und Bowmann nahmen dagegen an, daß die Pigmentkörnchen nicht im Kern, sondern um den Kern lagen, während Bärensprung zwischen beiden Ansichten zu vermitteln suchte. Nach Köllikers im Jahre 1850 ausgesprochener Ansicht findet sich das Pigment einmal im Kern in Gestalt eines feinkörnigen oder mehr homogenen Farbstoffs und zweitens in der Zelle selbst in Form von Pigmentkörnchen. Bei leichter Färbung der Haut sollen meist die Kerne und zwar die der alleruntersten Schicht an der Färbung beteiligt sein. Der Sitz der Färbung ist also nach Kölliker nicht in besonderen Pigmentzellen zu suchen, sondern in den gewöhnlichen Zellen der Schleimschicht. Unentschieden wäre nur die Frage, ob das Pigment im Kern, im Zelleibe oder in beiden zusammen vorkommt.

Aber schon zwei Jahre später (1852) gibt Kölliker die Ansicht von einer besonderen Färbung der Zellkerne auf und erklärt: „Der Sitz der Färbung sind nicht besondere Pigmentzellen, sondern die gewöhnlichen Zellen der Schleimschicht, um deren Kerne feinkörnige oder mehr gleichartige, Farbstoff bergende Pigmentkörperchen abgelagert sind."

Aus allen Irrungen heraus hatte sich nun die Meinung gebildet, daß die Pigmentkörperchen im Zelleibe liegen, und nur noch im Jahre 1884 finden wir in einer Dissertation von L. Dunbar die alte Meinung wieder vertreten, daß die Färbung der Haut unter anderem auch auf eine tiefere Färbung der Kerne zurückzuführen sei. Mit diesem Autor verschwindet diese Ansicht ganz aus der Literatur.

Zweites Kapitel.

Das Oberhautpigment — ein Produkt der Kutis.

Während bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts hauptsächlich die Frage erörtert wurde, ob das Pigment von der dunklen Färbung der Kerne oder von feinen, um den Kern gelagerten Granulationen herrührt, beginnt mit einer Arbeit Köllikers aus dem Jahre 1860 der jahrzehntelange Streit, ob die Epidermis überhaupt zur Pigmentbildung fähig sei, oder ob sie ihr gesamtes Pigment aus der Kutis beziehe. Kölliker beobachtete nämlich in der Haut von Protopterus annecteus zahlreiche, in der Epidermis vorkommende Pigmentramifikationen von bräunlichgelber oder braunschwarzer Farbe, die in der tieferen Hälfte der Epidermis lagen und von Zellkörpern ausgingen, die unterhalb der Epidermis in der oberflächlichsten Lage der Kutis ihren Sitz hatten. Diese Lagebeziehung legte Kölliker die Vermutung nahe, daß bei dem genannten Tiere die Pigmentzellen aus der Kutis eingewanderte Gebilde seien. Solche verzweigten Zellen waren schon vor Kölliker gefunden worden, wohl zuerst von Sangiovanni, der sie im Jahre 1819 als expansive, farbentragende Hautorgane charakterisierte und schon in seiner ersten Mitteilung als „Chromatophoren“ bezeichnete. In der Epidermis der Säugetiere wurden sie zuerst von G. Simon entdeckt. R. Virchow, Greenhow, Rossbach, Rieseler, Burger u. a. beobachteten sie in der Kutis bei Addisonscher Krankheit, in Naevis, Lentigines, bei Negern usw. Waldeyer fand sie in den Augenlidern brünetter Personen und bei Xanthelasma palpebrarum, Brücke in der Kutis des Chamäleons, Leydig bei Amphibien, und Bonnet beschrieb ihre Lokomotionsfähigkeit bei Fischen. In der Oberhaut wurden sie, wie erwähnt, wohl zuerst von G. Simon entdeckt. R. Remak fand sie in der Epidermis menschlicher Embryonen, Leydig und H. Müller bei Amphibien, Fischen und Ratten, F. E. Schulze bei Fischen und in Amphibienlarven und Merkel beim Schwein.

Schobl sah beim Igel unmittelbar unter dem Rete Malphigi sternförmige, angeblich aus der Kutis stammende Zellen, die teils pigmentiert,

teils nicht pigmentiert waren. Sie lagen hier in einer zierlichen und regelmäßigen Anordnung.

Kerbert studierte den Pigmentierungsvorgang bei Embryonen von Nattern. Er meint, man müßte eigentlich a priori erwarten, daß das Pigment, nach Analogie der Befunde beim erwachsenen Tier, zuerst in der Kutis auftrete. Bei den Embryonen ist das nicht der Fall, hier tritt das Pigment zuerst in der Epidermis auf, und zwar in Form von verzweigten Pigmentzellen. Kerbert teilt mit, daß er im Anfang der zweiten Periode die Pigmentzellen in der Epidermis noch nicht sehr zahlreich und da, wo sie vorkommen, verhältnismäßig wenig pigmenthaltig fand. Außer diesen verzweigten, fast pigmentlosen Zellen sah er jedoch in der Epidermis, und zwar meistens in den untersten Schichten dicht an der Kutis, noch andere, mehr oder weniger glänzende, runde oder ovale Zellen, die mit einer stark lichtbrechenden Flüssigkeit gefüllt waren und gewöhnlich einen Kern nicht erkennen ließen. Dieselben runden oder ovalen Zellen sah Kerbert an anderen Stellen deutlich mit Pigment gefüllt. Außerdem fiel ihm auf, daß direkt unter der Epidermis in der Kutis ganz ähnliche runde oder ovale glänzende Zellen vorhanden waren, die den in der Epidermis gefundenen Zellen entsprachen und an einigen Stellen mit einer Hälfte in der Epidermis steckten, während sich die andere noch in der Kutis befand. Ähnlich verhielten sich einige pigmenthaltige Zellen, deren Körper noch in der Kutis lag, während die Ausläufer schon in die Epidermis eingedrungen waren. Aus diesen Befunden schließt Kerbert, daß die verzweigten Zellen der Epidermis wandernde Bindegewebszellen sind. Zu dem gleichen Resultat kam er beim Studium von Hühnchenembryonen.

Die als „Chromatophoren“ bezeichneten, verzweigten Pigmentzellen, denen kürzlich G. van Rynbeck eine Monographie gewidmet hat, sollen nun die Träger des Pigments sein und die Epidermis damit versorgen. Diese Anschauungen wurden mehr oder weniger deutlich ausgesprochen und fanden besonders bei den Dermatologen fast ungeteilte Anerkennung, als G. Riehl im Jahre 1884 in einer Arbeit „Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen Haar“ das Verhalten des Pigments in Kopf-, Bart- und Lidhaaren des Menschen aufzuklären versuchte. Auf Querschnitten durch die Papille fand Riehl bei im Wachstum begriffenen Haaren in dem Papillargewebe eingeschoben unregelmäßig gestaltete Zellen mit körnigem, stark pigmenthaltigem Protoplasma ohne deutlichen Kern. Die Zellen hatten teils rundliche, teils spindelförmige Gestalt oder zeigten ganz unregelmäßige Konturen; er bezeichnete sie als „pigmentierte Wanderzellen“. An einzelnen Schnitten fand Riehl derartige „Pigmentzellen“ bis an die Matrixzellen der Haarrinde vorgerückt, flach der Basis derselben anliegend. An besonders dünnen Schnitten konnte beobachtet werden,

daß faden-, kolben- und keulenförmige Ausläufer zwischen die Matrixzellen hineinragten, sodaß an stark pigmentierten Haaren die einzelnen Zellen der Matrix durch feine Pigmentfäden voneinander getrennt erschienen. Die Fortsätze drangen aber auch zwischen die über den Matrixzellen liegenden Zellen ein und konnten die Länge von zwei bis vier Zellendurchmesser erreichen. Untersuchte Riehl den Haarschaft in der Höhe, in der die Huxleysche Schicht schon verhornt ist, so fand er von den beschriebenen Pigmentzellen und Ausläufern nur noch spärliche Reste in Gestalt von kurzen, pigmenthaltigen Fäden zwischen den Haarzellen; dagegen trat in der Mehrzahl der noch nicht völlig verhornten Haarrindenzellen Pigment im Protoplasma auf. Die Kerne waren ausnahmslos frei davon.

Über die Art, wie das Pigment aus den verästigten Wanderzellen und deren Ausläufern in die Epidermis gelangt, erhielt Riehl durch dünne Quer- und Längsschnitte an Kopf- und Barthaaren Aufschluß. Verfolgte er die Fortsätze von Pigmentzellen, so fand er häufig Fortsätze, deren gegen den Zelleib gekehrtes Stück völlig scharf konturiert und gegen die hellen Epithelien deutlich abgesetzt erschien. In der Umgebung solcher Fortsätze fand Riehl im Protoplasma der Zellen eine diffuse hellbraune Färbung und Pigmentkörnchen oft nur an der dem Fortsatz zugekehrten Fläche angehäuft, sodaß er den Eindruck gewann, als wäre der Fortsatz zerflossen und von den Epithelzellen aufgenommen worden. Diese Beobachtungen erinnerten ihn lebhaft an die Art, wie Amöben Farbkörnchen aus dem umgebenden Wasser in ihren Protoplasmaleib aufnehmen. Ob bei diesem Übergange des Pigments in die Epithelzellen auch das Protoplasma der Pigmentzellen mit aufgenommen wird, oder ob letzteres zurückbleibt, läßt Riehl unentschieden, da es ihm nicht gelungen war, zwischen den älteren Haarrindenzellen ungefärbte Wanderzellen oder deren Reste aufzufinden.

Als nun Riehl Hautstückchen untersuchte, deren pigmentierte Haare im vollen Wachstum begriffen waren, konnte er nicht selten in den Papillen der Haare und der Haaranlagen zahlreiche Pigmentzellen, die dem Laufe der Gefäße folgten, auch im tieferen Gefäßstratum der Kutis nachweisen. Riehl nimmt deshalb an, daß die pigmentführenden Wanderzellen von der Umgebung der Gefäße ihren Ausgangspunkt nehmen und von dort in das Gewebe der Haarpapillen und in das Haar selbst einwandern.

In dasselbe Jahr fällt die erste Mitteilung der Untersuchungsergebnisse Ehrmanns, die wohl in den letzten 20 Jahren die Ansicht der meisten Dermatologen über den Ursprung und das Wesen des Pigmentierungsprozesses beherrschen und sich schnell eine große Anhängerschaft erworben haben. Bei der Wichtigkeit, die seine Lehre gewann, ist es notwendig,

den Inhalt seiner größeren Arbeiten ausführlicher zu referieren, um die Wandlung seiner Anschauungen und die endgültige Prägung seiner Theorie zu zeigen.

In seiner ersten gründlichen Untersuchung aus dem Jahre 1885 nimmt Ehrmann in Übereinstimmung mit Leydig beim Frosch eine Schicht lockeren Bindegewebes an, die die Kutis nach oben und unten einschließt; er nennt diese Schicht die „Grenzschicht".

Die obere Grenzschicht ist weit wichtiger, als die tiefere und mit der letzteren in regelmäßigen Abständen durch Bindegewebssäulen verbunden, die die Zweige der in der tieferen Grenzschicht verlaufenden Blutgefäße aufwärts leiten. Die Gefäße lösen sich in ein dicht unter der Basalmembran der Epidermis gelegenes Kapillarnetz auf und sind überall von pigmentierten Zellen umgeben, die längs der großen Gefäße in spärlicher Menge zu treffen sind, während das Kapillarnetz von einem kontinuierlichen Netz gefärbter, aktiv beweglicher Zellen begleitet ist. Diese Zellen sind, nach Ehrmanns Angaben, „wirkliche Bindegewebszellen". Es gehe das auch schon daraus hervor, daß sie mit anderen unzweifelhaften Bindegewebszellen im Zusammenhang stehen. Das Pigment selbst wurde nie anders als innerhalb von Zellen gefunden.

Auf Grund dieser Befunde behauptet Ehrmann, daß das Pigment in jenen Zellen gebildet werde. Daß ferner die Zellen das Material dazu aus dem Blut bekommen, ergebe sich einerseits daraus, daß es nur da zu finden ist, wo Blutgefäße sind, anderseits sei das auch ganz selbstverständlich. Dieses zu beweisen, bedürfe es keiner weiteren Untersuchungen. Die Zellen werden ja direkt oder indirekt durch den Blutstrom ernährt und nur von dort können sie das Material zur eventuellen Pigmentbildung nehmen. Es frage sich aber, ob ein bestimmter Bestandteil des Blutes, und, wenn dieses der Fall sei, welcher Bestandteil des Blutes zur Pigmentbildung diene.

Auch auf diese Frage brauche man die Antwort nicht schuldig zu bleiben; es sei einer der bestbegründeten Lehrsätze der Biologie, daß Pigment aus dem Blutfarbstoff gebildet wird. Im Anschluß an diese Behauptung bespricht Ehrmann die Untersuchungen Langhans und Quinckes und betont ausdrücklich, daß zur Bildung melanotischen Pigments der Blutfarbstoff von Zellen verarbeitet werden müsse. Die Zellen des Koriums, welche diese Funktion ausüben, bilden keine eigene Gattung von Zellen, sondern sind wirkliche Bindegewebszellen.

In der Epidermis des Frosches zeigt das Pigment nach Ehrmann einen bestimmten Typus der Verteilung. 1. das Pigment befindet sich zunächst in allen Zellagen der Epidermis (erste Stufe der Pigmentinfiltration). 2. die basalen Zellen sind pigmentfrei, die oberen pigmentiert; zwischen der pigmentierten und pigmentlosen Epidermis liegen konstant verzweigte

pigmentierte Zellkörper mit nach auswärts gerichteten Ausläufern (zweite Stufe der Pigmentinfiltration). 3. es finden sich Partien, in denen weder die tieferen, noch die oberflächlichen Zellen der Epidermis pigmentiert sind. Im Falle 1 ist das unter der Epidermis liegende, die kapillare Gefäßausbreitung begleitende Netz von verzweigten Pigmentzellen frei.

Ehrmann schließt: An denjenigen Stellen, an denen die Epidermis stark pigmentiert ist, ist das Pigmentnetz von Kutispigment frei, also muß das Pigment aus den Zellen dieses Netzes in die Epidermis eingewandert sein und zwar auf dem Wege von Fädchen, die die Kutiszellen mit denen der Epidermis verbinden. Das in die Epidermis eingewanderte Pigment wird nun an die Zellen der höheren Reihe weiter gegeben. Diese zweite Stufe der Pigmentinfiltration geht allmählich in jenes dritte Bild über, in welchem in der Epidermis gar kein Pigment mehr vorhanden ist. Die Grenze zwischen den tieferen pigmentlosen und den oberen pigmentierten Schichten steigt immer mehr in die Höhe, die an der Grenze beider Epidermisschichten gelegenen verzweigten Zellkörper verlieren, je höher sie zu liegen kommen, nach und nach ihre Fortsätze und ihre scharfen Konturen. Sie werden mehr den übrigen Epidermiszellen ähnlich, und wenn nach wiederholten Häutungen die letzte pigmentierte Schicht an die Oberfläche gelangt ist, stößt sie sich mit derselben ab.

Hiermit ist der Weg des Pigments durch die Epidermis zurückgelegt, und die Pigmentbildung aus den wiedergefüllten Koriumgefäßen kann von neuem beginnen.

Unter dem Bilde dieser dreiphasigen „Pigmentinfiltration“ verläuft nach Ehrmann die Pigmentierung der Froschepidermis.

Beim Menschen und Säugetiere fand Ehrmann ähnliche Verhältnisse. In den Zehenballen schwarzer Hunde nimmt das Pigment die ganze Dichte der Epidermis ein. In den tieferen Lagen der Epidermis bildete es sogenannte halbmondförmige Figuren, und die Zellen der Pallisadenschicht schickten Pigmentausläufer in das Korium. Dieselben Befunde erhob Ehrmann an der Konjunktiva des Ochsen.

An der Grenze zwischen dem Epithel und dem Bindegewebe der Konjunktiva, sowie zwischen den Zellen der Malpighischen Schicht finden sich verzweigte Zellen, die durch ihren mehr rundlichen Körper und durch ein stark verzweigtes Netz zarter Ausläufer sich von den pigmentierten Zellen des Bindegewebes aufs deutlichste unterscheiden lassen. Ihre Fortsätze verzweigen sich immer nur im Epithel, in dem auch ihre Körper mit dem größten Teil ihres Umfanges liegen; viele liegen überhaupt ganz im Epithel. Auch beim Menschen senden an stark pigmentierten Stellen die basalen Zellen der Epidermis kurze, dünne, Pigment führende Ausläufer ins Korium.

Die Pigmentzellen im Korium haben auch hier denselben Charakter wie die Bindegewebszellen.

Mittels seiner Goldchloridmethode war es nun Ehrmann gelungen, festzustellen, daß die nach oben gerichteten Ausläufer des subepidermalen Pigmentnetzes des Frosches durch die sogenannte Basementmembran durchgehen und in das Innere des Zelleibes der basalen Epidermiszellen eindringen, so daß der Fortsatz der Bindegewebszellen und die basalen Zellen kontinuierlich durch Protoplasmafäden verbunden sind. Mitunter sah Ehrmann auch zwei solche Fortsätze in eine Basalzelle eindringen, dann wieder den Fortsatz des Bindegewebszellennetzes ohne deutliche Grenze in den Zelleib der Basalzelle übergehen. Die erste Stufe der Pigmentinfiltration kommt also in der Weise zustande, daß die mit aktiver Beweglichkeit versehenen subepidermalen Pigmentzellen mit den ebenfalls aktiv beweglichen fingerförmigen Fortsätzen der Basalzellen in Verbindung treten. Auf den so entstandenen Brücken tritt das Pigment in die Basalzelle über, und ein Teil der Fortsätze der Bindegewebszelle wird vom Zelleib der Basalzelle aufgenommen. Da der Zellenkörper der Bindegewebszelle unter der Basalmembran zurückbleibt, erklärt es sich, daß nach dem Übertreten des Pigments in die Epidermis an derselben Stelle im Korium sich pigmentlose Bindegewebszellen vorfinden. Die bei den Amphibien gefundenen Resultate analogisiert Ehrmann mit Verhältnissen bei den Säugetieren und beim Menschen. „Wenn man," meint Ehrmann, „den verzweigten Zellen der Ochsenkonjunktiva ebenfalls amöboide Beweglichkeit zuschreibt, so werden wir durch das anatomische Verhalten auf folgenden Modus der Pigmentierung der Epidermis gewiesen: Die an der Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel liegenden verzweigten Zellen beziehen mit ihren beweglichen Ausläufern das Pigment aus den pigmentierten Zellen im Bindegewebe. Die nach aufwärts gerichteten verzweigten Ausläufer gehen in die pigmentierten Streifen über, welche in der Kuppe der Zellen zu einem Pigmenthäufchen zusammenfließen. Diese Verhältnisse bei der Ochsenkonjunktiva gelten auch für die Haut des Menschen mit der Modifikation, daß die Mitteilung des Pigments von Zelle zu Zelle nur in der Malpighischen Schicht stattfindet, weil die oberen Schichten verhornt sind." So hält es Ehrmann für erwiesen, daß aus dem Korium körnige Stoffe in die epithelialen Gebilde geschafft werden, die in der Epidermis durch aktive Strömungen nach aufwärts geführt und schließlich mit den oberflächlichen Zellen abgestoßen werden.

Erwähnenswert ist, daß Ehrmann in dieser Arbeit die verzweigten Zellen der Epidermis nicht als mesodermale, sondern als autoch-

thone Bildungen der Epidermis auffaßt. Für die autochthone Entstehung entscheidet sich Ehrmann deshalb, weil diese Zellen bei gewissen Tieren, z. B. beim Frosch, nur in der Mitte der Epidermis auftreten, weil sie zweitens viel reichlicher verzweigt sind und viel feinere Fäden besitzen, als die pigmentierten Bindegewebszellen, weil schließlich ihr Körper kreisförmige oder ovale Umrisse zeigt, während der der Bindegewebszellen bizarr und unregelmäßig ist. Übergangsstufen zwischen Bindegewebszellen und verzweigten Epidermiszellen konnte Ehrmann nicht auffinden. „Wir sehen," so schreibt Ehrmann, „daß bei warmblütigen Tieren sich Zellen finden, die in der Basalschicht liegende Fortsätze in der Epidermis verzweigen und mit ihren Zellkörpern die Koriumepithelgrenze berühren. Doch sah ich nie, trotz jahrelang darauf gerichteter Aufmerksamkeit, eine Zelle unter der basalen Membran liegen, ihre Fortsätze in die Epidermis senden und in dieser sich reichlich verzweigen. Wen man diesen Zustand nachweisen würde, hätte man das Recht, von Gebilden zu sprechen, die im Begriff sind, in die Epidermis einzuwandern."

Ehrmann betont ausdrücklich, daß es also bisher nicht erwiesen ist, daß die verzweigten Zellen der Epidermis aus dem Korium eingewandert sind. Man müsse aber doch zugeben, daß nach Analogie mit den Amphibien die basalen Zellen ausgetretene Zellteile mit dem Pigment in sich aufnehmen und in diesem Sinne sei eine Einwanderung von Zellbestandteilen nicht zu bezweifeln. Es sei aber nicht ganz gleichgültig, ob man ganze Zellen oder nur Zellteile in die Epidermis einwandern läßt; als sicher erwiesen könne die Tatsache betrachtet werden, daß aus dem Korium durch bewegliche Zellsubstanzbrücken körnige Stoffe in die epithelialen Gebilde geschafft werden, daß sie in der Epidermis durch aktive Strömungen nach aufwärts geführt und schließlich mit den oberflächlichen Zellagern abgestoßen werden.

In demselben Jahre stellte nun Aeby auf Grund ausgedehnter Untersuchungen, die sich nicht nur auf die Haut, sondern auch auf Schleimhaut, Haare, Federn und Nägel verschiedener Tierklassen erstreckten, ganz allgemein den Satz auf: „In der Epidermis wird kein Pigment gebildet." Da, wo es in dieser auftritt, geschieht es nach Aebys Meinung auf dem Wege der Einwanderung von seiten des benachbarten Bindegewebes. Als Träger sollen Wanderzellen dienen, die bald „in dichten Scharen, bald vereinzelt" angetroffen werden. Ihr Eindringen ins Epithel konnte Aeby an vielen Stellen mit „überraschender Deutlichkeit" verfolgen.

Die hier geschilderten Untersuchungen Köllikers, Riehls, Ehrmanns und Aebys beherrschen nunmehr die Pigmentlitteratur. In den nun folgenden Arbeiten sind wesentlich neue Gesichtspunkte nicht zu verzeichnen.

Die Ansicht, daß die Epidermis nicht zur Pigmentbildung fähig sei und ihr ganzes Pigment aus der Kutis beziehe, wurde zunächst durch die Untersuchungen Nothnagels, Renauts und Demiévilles bestätigt. Nothnagel fand pigmentierte, verzweigte Zellen meist um die Kapillaren in der Kutis von Addisonkranken, bei Graviden, Negern usw. und glaubt, daß diese Kutiszellen den Epithelzellen das Pigment zuführen. Die Muttersubstanz des Pigments wurde von diesen Autoren im Blutfarbstoff gesucht.

Karg versuchte dieselbe Ansicht auf experimentellem Wege zu stützen. Er transplantierte Thierschsche Hautläppchen von der Haut eines Weißen auf die Hautfläche eines Schwarzen und exzidierte die Hautstückchen nach 4, 8 und 12 Wochen. In derselben Weise verpflanzte er auch Hautstückchen eines Negers auf einen Weißen. Bei dem ersten Versuch wurde das transplantierte Hautstückchen schwarz, beim zweiten weiß. Aus diesen Versuchen schloß Karg, daß die Bildung des Pigments in den Epithelien der Oberhaut und ihrer Anhänge, z. B. in den Haaren, ausnahmslos ein sekundärer Vorgang ist. Das Pigment wird den Epidermiszellen durch Zellen, die aus der Kutis stammen und von Karg mit Leydig und Ehrmann als Chromatophoren bezeichnet werden, zugeführt. Diese Chromatophoren wandern in die Epidermis ein oder schicken, auf der Grenze von Kutis und Epidermis liegen bleibend, zahlreiche Fortsätze in die interzellulären Gänge. Die Fortsätze enden innerhalb von Epithelzellen und geben an diese ihr Pigment ab. Diesen Vorgang soll man sich als eine Art Phagocytose vorstellen, indem die Epithelzelle den Fortsatz aufzehrt und die Bestandteile desselben zum Teil ihrem eigenen Organismus assimiliert. Da den lebenden Epithelzellen angeblich bis zu einem gewissen Grade Beweglichkeit zukommen soll, erscheinen sie befähigt, Fremdkörper, die sich an sie anlagern, zu umfließen und in sich aufzunehmen. Diese Aufnahme und Assimilation würde sich, nach Kargs Meinung, mit demjenigen Vorgang vergleichen lassen, der an Amöben zur Beobachtung kommt. Während der Ausläufer an seinem Ende von der Epithelzelle aufgezehrt werden soll, strömt infolge der in jeder Zelle vorhandenen Plasmaströmung Material von dem Körper der Pigmentzelle nach, bis dasselbe erschöpft ist. Während dieses Eindringens schmiegen sich die Zellausläufer den Formen der zwischen den Epidermiszellen befindlichen interzellulären Gänge an und täuschen gewissermaßen Ausgüsse derselben vor. Unbestimmt drückt sich Karg über die Natur der Pigmentzellen und über den Ort aus, an dem sie sich mit Pigment beladen.

Eins aber wäre sicher, daß jene Zellen Wanderzellen bindegewebiger Natur sind und dem mittleren Keimblatt entstammen. Bei der Herkunft des Pigments sollen die Blutgefäße, vielleicht auch das Hämoglobin, eine Rolle spielen. Nach reiflicher Überlegung kann sich Karg

indessen nicht von der Annahme Ehrmanns überzeugen, daß in der Haut des Negers oder in schwarz werdender Haut eine Wanderung des Pigments in der von Ehrmann beschriebenen Weise erfolgt. Würde das der Fall sein, so müßte man annehmen, daß mit der transplantierten Haut auch das Netz der Chromatophoren verpflanzt worden sei, die sich dann auf dem schwarzen Organismus schwarz gefärbt hätten. Eine solche Anschauung hätte nach Karg, gegenüber der Annahme einer Einwanderung neuer Zellen, etwas außerordentlich Gezwungenes. In Kargs Präparaten fehlte aber auch die Grundbedingung für die Ehrmannsche Ansicht, das zusammenhängende Netzwerk der Chromatophoren, die die Bahn für das strömende Pigment bilden müßten, und ohne die ein Pigmentstrom von der Kutis zur Epidermis einfach unmöglich ist. „Wohl sehen wir," fährt Karg fort, „daß die in das Epithel eingedrungenen Pigmentzellen verästelt sind, ebenso diejenigen auf der Grenze von Kutis und Epidermis. Die Ausläufer sind aber immer nur gegen die Kutis gerichtet, und Verbindungen der Zellen untereinander fehlen vollständig. Noch bei weitem mehr in die Augen springend ist das Fehlen der Anastomosen an den etwas tiefer in der Kutis liegenden Pigmentzellen. Dieselben stellen meist nicht oder nur grob verästelte Pigmentklümpchen ohne jede Verbindung dar. Von einem Netzwerk der Chromatophoren kann hier keine Rede sein. Man würde nicht verstehen können, wie das Pigment gegen die Epidermis gelangen sollte, wenn den Pigmentzellen nicht als solchen die Fähigkeit der Ortsbewegung zukommen würde." Was die Natur der Pigmentzellen anbetrifft, so kann Karg die Annahme Aebys, es handle sich um Leukozyten, nicht anerkennen, wenn man nicht gerade annehmen müßte, daß mit diesen Gebilden ein sehr erheblicher Umwandlungsprozeß vor sich gegangen sei. Er hält sie für mobil gewordene Bindegewebszellen.

Die Zufuhr von Pigment durch Zellen und dessen Abgabe an die Retezellen wird von Karg mit Aeby als ein Vorgang von hervorragender Bedeutung für die Ernährung der Retezellen aufgefaßt, denn „wenn es sich nur darum gehandelt hätte, die Haut einzelner Menschenrassen aus den oder jenen Gründen der Zweckmäßigkeit mehr oder weniger dunkel zu färben, so konnte dieses auf einfachere Weise erreicht werden, als durch den komplizierten Mechanismus der Pigmenteinwanderung."

Diese Versuche wurden schon ein Jahr später von L. Löb nachgeprüft. Er kam zu dem gerade entgegengesetzten Resultat, daß nämlich das Pigment in den Epithelzellen gebildet werde. Wir werden auf diese Ergebnisse später ausführlich eingehen.

In mehreren Arbeiten hat der berühmte Anatom Kölliker ebenfalls zur Pigmentfrage Stellung genommen. Nach seiner Meinung entsteht das

Pigment in den Haaren und in der Epidermis dadurch, daß pigmentierte Bindegewebszellen hier aus der Haarpapille und dem Haarbalge, dort aus der Lederhaut zwischen die tieferen Epidermiselemente einwachsen. Hier verästeln sich dieselben mit feinen, zum Teil sehr langen Ausläufern in dem Spaltraum zwischen den Zellen und dringen zuletzt auch in das Innere dieser Elemente ein, die dadurch zu wirklichen Pigmentzellen werden.

Immer und ohne Ausnahme liegen die pigmentierten Bindegewebszellen nur in den tiefsten Lagen der Keim- oder Malpighischen Schicht, und wenn ein Epidermisgebilde seiner ganzen Länge oder Dicke nach gefärbt ist, so haben, nach Kölliker, die äußeren Elemente ihren Farbstoff nicht in loco, sondern zu der Zeit erhalten, wo sie der Lederhaut nahe lagen. An der Epidermis des Negers, an der Brustwarze und dem Warzenhofe des Weibes zeigte die Lederhaut ohne Ausnahme in der Nähe der Epidermis eine bald größere, bald geringere Anzahl von pigmentierten Bindegewebszellen. Einige Zellen fanden sich aber auch in den tiefsten Lagen der Keimschicht der Epidermis. In physiologischer Beziehung verdient, nach Kölliker, am meisten Beachtung, daß die Bildung des Pigments vorwiegend an Elemente des mittleren Keimblattes gebunden scheint und nicht an die Elemente des Ektoderms. Ob dieses infolge einer spezifischen Tätigkeit der Bindegewebszellen der Fall ist oder infolge näherer Beziehung derselben zu den Blutgefäßen und ihren Transsudaten, läßt Kölliker unentschieden. Andererseits betont er ausdrücklich, daß es auch eine Pigmentbildung in den Elementen des Ektoderms gibt und führt als Beispiel die Pigmentepithelschicht der Retina und die Pigmentierung der Nervenzellen an.

S. Meyerson untersuchte die Kopfhaut eines Embryos und erwachsener Personen. Der Hauptsitz der Pigmentzellen ist die Matrix der Haarrinde; von hier senden sie ihre langen Ausläufer zwischen den ungefärbten Rindenzellen nach oben, und erst, wo diese aufhören, sind die Epithelzellen von Pigment erfüllt. Sehr häufig fand Meyerson mitten im epithelialen Haarbulbus jenseits der Grenze der Rinde vereinzelte kernhaltige Pigmentzellen mit langen Ausläufern. Auch in der basalen Schicht liegen unterhalb der Haarrindenmatrix Pigmentzellen zwischen ungefärbten Epithelzellen, und zwar befinden sich manche mit einem Teile ihres Leibes innerhalb von Epithelzellen, mit dem anderen in der bindegewebigen Haarpapille. Diese verzweigten Pigmentzellen hält Meyerson im Gegensatz zu Ehrmann für eingewanderte Zellen.

Meyerson konnte auch die Angaben Ehrmanns, daß die verzweigten Pigmentzellen der Froschepidermis in der zweiten Epithellage sitzen und Ausläufer nur nach oben richten, nicht bestätigen. Er beobachtete in einer großen Zahl von Schnitten unzweideutig, daß sowohl kugelige Pig-

mentzellen, als solche mit Ausläufern in verschiedenen Lagen der Epidermis und auch zwischen den basalen Zellen vorkommen, und daß zuweilen ein Fortsatz von ihnen in die Kutis geht. In der Kutis fand Meyerson ebenfalls kleine und große Pigmentzellen, die leicht voneinander unterschieden werden konnten. Die unregelmäßige Verteilung der Pigmentzellen veranlaßte Meyerson zur Untersuchung des Froschblutes, in dem er stets pigmentierte Zellen fand, die sowohl in Größe, wie in ihrem Gehalt an schwarzbraun pigmentierten Körnchen mit den beschriebenen Zellen der Epidermis übereinstimmten. Aus der unregelmäßigen Lage der verzweigten Zellen der Froschepidermis, ihrem Vorkommen in der Kutis, im Blut und in der Leber schloß Meyerson, daß es sich um wandernde Melanozyten handelt. Zur weiteren Stütze dieser Behauptung injizierte er wässerige Aufschwemmungen einer feinkörnigen Zinnobermasse drei bis vier Wochen täglich in den dorsalen Lymphsack von Fröschen. Bei der darauf folgenden Untersuchung fanden sich innerhalb der farblosen Blutkörperchen reichliche Zinnoberkörnchen oft neben Pigmentkörnchen. Dieselben Zellen fand der Autor in der Leber und in der Epidermis. In diesem Moment erblickte Meyerson eine weitere Stütze für die Auffassung der verzweigten Epidermiszellen als Melanozyten.

Unter Riehls Leitung untersuchte alsdann Halpern die Pigmentverteilung in der normalen Negerhaut und in pigmentierter Haut von Weißen. Nach Halpern sprechen alle Befunde dafür, daß der Oberhaut das Pigment aus der Kutis zugeführt wird. In der Negerhaut begegnet man den ersten Pigmentzellen in der Umgebung der Blutgefäße. Gegen die Oberfläche hin wird die Zahl der Pigmentzellen größer. Im Strat. subpapillare und in den Papillen selbst finden sich zahlreiche Pigmentzellen, zuweilen regellos zerstreut, um die Blutgefäße angeordnet. Nirgends in der Kutis sieht man Blutaustritte, die irgendwie eine Entwicklung des in den Zellen befindlichen Pigments aus aufgenommenen Blutkörperchen andeuten. Die Pigmentzellen in der ganzen Kutis unterscheiden sich kaum von Bindegewebszellen; in den allerobersten Schichten unter der Epidermis erscheinen sie dagegen mehr protoplasmatisch. Die Ausläufer sind kräftiger, die Zellen haben ein spinnenartiges Aussehen, oder sie liegen schirmartig an den Basalzellen. Andere Pigmentzellen zeigen dünne und dicke Ausläufer, die sich, ähnlich wie Pseudopodien, weit in die Epidermiszellen hinein erstrecken. An anderen Stellen sieht man zwischen den Epidermiszellen ein weit ausgedehntes, aus Fortsätzen gebildetes Netz. An einigen Stellen werden die Netze, die aus den Pigmentzellen um Gruppen von Epithelzellen entstanden sind, undeutlich unterbrochen. Die Fortsätze werden fädig, ihre Enden erscheinen spitz und verschwommen oder unregelmäßig abgerissen. In der Verlängerung der

Ausläufer treten nicht selten Pigmentkörnchen in der Interzellularsubstanz auf; hier und da sind nur Stückchen von Fortsätzen vorhanden. Da, wo solche undeutlichen Netze auftreten, ist auch stellenweise eine starke Pigmentierung der Retezellen vorhanden. Mitunter, aber selten, sieht man in den Pigmentkappen der Retezellen die Ausläufer der Pigmentzellen enden. In allen Reteschichten lassen sich aus der Kutis stammende Pigmentzellen wahrnehmen, die schon durch ihr grobkörniges Pigment auffallen.

Alle diese Beobachtungen sprechen nach Halpern dafür, daß der Oberhaut das Pigment von der Kutis zugeführt wird. Die verschiedenen Befunde faßt Halpern als verschiedene Etappen eines solchen Vorgangs auf. Das Ab- und Anschwellen der Protoplasmafortsätze der pigmentierten Zellen mit ihren kolbigen Endungen sind nach ihm mit jenen Pseudopodien vergleichbar, die wir von der Bewegung amöboider Zellen her kennen. Später sollen dann die Fortsätze fädig werden, in Stücke zerfallen und verschwommen erscheinen. Halpern entscheidet die Frage, ob die Fortsätze eingezogen oder zerfallen sind, im letzteren Sinne. „Betrachtet man dann die starken Pigmentierungen der Retezellen, so drängt sich sofort die Anschauung auf, daß das durch den Zerfall der pigmentierten Bindegewebszellen frei gewordene Pigment aufgenommen worden ist. Dessen sind ja auch die tieferen Retezellen, vielleicht auch die höheren, soweit eben die Interzellularräume reichen, wohl fähig.“ Aber auch ein förmliches Ineinanderfließen oder eine Aufnahme von Stücken der pigmenthaltigen Protoplasmafasern scheint nach Halpern stattzufinden. Die Annahme Ehrmanns, daß die pigmentierten Kutiszellen fixe Zellen seien, die das Pigment nur zu der Epidermis leiten, findet jedoch bei Halpern keinen Anklang, da nach ihm die Anordnung der pigmentierten Kutiszellen schwankend und ungleich, ihr Aussehen in der Kutis von dem an der Epidermisgrenze verschieden sei. Sie sind nach seiner Meinung auch keine spezifischen Zellen, sondern „Wanderzellen“, die man auch in nicht pigmentierter Haut findet, und die gewiß für die Ernährung der Epidermis von Bedeutung sind.

Im Jahre 1892 ergriff nun Ehrmann wieder das Wort in der Pigmentfrage, um in einer Polemik gegen Jarisch, auf dessen Arbeit wir etwas später ausführlich eingehen wollen, darzulegen, daß bei einem geschwänzten Amphibium, dessen Embryo sich aus einem nicht pigmentierten Ei entwickelt, die Pigmentierung erst dann erfolgt, wenn Blut gebildet ist und zwar von innen nach außen, das heißt: zuerst sind die unter der Epidermis gelegenen spindelförmigen, später verzweigten Zellen pigmentiert. Nach Ehrmann dauert es lange Zeit, bis auch in die Epidermis Pigment kommt. Trotzdem gibt Ehrmann zu, daß eine nicht bestimmbare Zahl verästelter Pigmentzellen der Oberhaut mög-

licherweise durch Umwandelung ektodermaler Gebilde entstanden sein könnte; dagegen sei die Entstehung des Pigments in der Epidermis für ihn absolut unbewiesen.

Im Anschluß hieran besprechen wir gleich das Hauptwerk Ehrmanns, seine Monographie über das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung. In dieser groß angelegten Arbeit wird auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Tatsachen und Überlegungen die zuletzt angeführte Annahme Ehrmanns, daß ein Teil der verzweigten Zellen der Epidermis durch Umwandlung von Epidermiszellen entstanden sein könnte, geändert. Zunächst gibt Ehrmann den Namen „Chromatophoren" auf. Da nach seiner Meinung die Chromatophoren das Pigment nicht nur tragen, sondern auch bilden, so ist man berechtigt, sie im weiteren Sinne als Chromatoblasten und, wenn man das beim Menschen und den Säugetieren einzig und allein vorkommende schwarze Pigment berücksichtigt, als Melanoblasten zu bezeichnen.

Die Entwicklung der Haut im allgemeinen und der Melanoblasten insbesondere ist nach Ehrmann bei Amphibien die gleiche. Durch das frühzeitige Einwandern der primären Melanoblasten in die Epidermis und durch nachträgliches Ausscheiden des Pigments in dieselbe wird auch der Schein erweckt, als ob Ektodermzellen Bildungstätten von Pigment sind. In Wirklichkeit wird aber auch hier das Pigment in Mesodermzellen gebildet. Die Melanoblasten der Epidermis wachsen als Abkömmlinge derer, die sich in der Kutis bilden, in die Oberhaut hinein, wie sie in die serösen Häute und in die Fascien der Muskeln hineinwachsen. Die in die Epidermis eingewachsenen Melanoblasten entwickeln sich selbständig weiter, sowohl in ihrer Form, als in ihrer Größe. Der Ausdruck „Einwanderung" oder mit Beziehung auf das Pigment „Einschleppung" beruht nach Ehrmann auf einer landläufigen, aber falschen Vorstellung. Mit der Zeit entwickeln sich auch anatomische Unterschiede zwischen den Melanoblasten der Epidermis und denen der Kutis. Diese beruhen erstens auf der selbständigen Weiterentwicklung der Melanoblasten der Epidermis, ferner auf der Verschiedenheit der die Melanoblasten einschließenden Umgebung, des faserigen Bindegewebes auf der einen Seite und der Epidermiszellen auf der andern. Die Melanoblasten der Kutis müssen sich zwischen den Fasern durchwinden, dem Faserverlauf entsprechen, so daß die Fortsätze unregelmäßig, zackig, zerfließend aussehen. In der Epidermis dagegen kann der Zellkörper eine mehr kugelige oder ovale Form annehmen, da er nach allen Seiten hin von derselben weichen, nachgiebigen Zellmasse umgeben ist.

Während Riehl, Kölliker u. a. die Melanoblasten der Matrix des Haares auf eine Einwanderung von pigmentierten Bindegewebszellen zurückführen,

sieht Ehrmann die Melanoblasten der Kutis bloß als Übernehmer und Überträger des in den Bindegewebszellen der Papille gebildeten Pigments an (pag. 37). Durch Jarisch und Schwalbe wurden nun aber Haare beschrieben, bei denen die Papille wirklich pigmentlos ist. Diesen Befund sucht Ehrmann dadurch zu erklären, daß die Melanoblasten nicht notwendigerweise aus der Papille stammen müssen. Trotzdem stellen sie nicht Bildungen der Epidermis, sondern des Mesoderms dar und wachsen von der Oberfläche des den Haarzapfen umgebenden Mesoderms zwischen Haarmatrix und Papille ein. „Die pigmentierten Zellen der Haarmatrix sind aber nach dem geschilderten Befunde keine Bindegewebszellen im gewöhnlichen Sinne des Wortes, sondern Melanoblasten im Sinne der bei den Amphibien entwickelten Lehre und entstehen durch Hineinwachsen von seiten der primären Melanoblasten. Dieselben können, aber müssen nicht auch in der Papille entstehen; im ersteren Falle wird Pigment auch in der Papille gebildet, im letzteren Falle nicht, während gewöhnliche Bindegewebszellen nach allem, was wir gesehen haben, Pigment nicht bilden können“ (pag. 37).

Im Gegensatz zum echten melanotischen Pigment bezeichnet Ehrmann das in der Kutis liegende Blutpigment als „hämatische Schollen“. Die Annahme einer Bildung des Melanins aus Kern- oder Zellbestandteilen wird abgelehnt. Als Muttersubstanz kommt einzig und allein Hämoglobin in Betracht. Bewiesen wird diese Ansicht durch das Auftreten von Pigment im Plasmodium Malariae, durch die Pigmentierung der von Blutungen durchsetzten Uterusschleimhaut brünstiger Tiere und durch die bekannten Arbeiten M. B. Schmidts, Duirks und Neumanns. Was die Beziehung der „hämatischen Schollen“ zum melanotischen Pigment anbelangt, so betont Ehrmann ausdrücklich, daß diese hämatischen Schollen echtes Pigment nicht darstellen. Sie gehen ohne Melanoblasten nie in Pigment über. Der Umstand, daß die Melanoblasten des Bindegewebes bei den Amphibien und auch bei den Säugetieren in einer Beziehung zu den Blutgefäßen stehen, wird als ein weiterer Beweis dafür angesehen, daß sie ihr Material zur Pigmentbildung aus dem Blut beziehen. So erscheint Ehrmann der Schluß berechtigt, daß das melanotische Pigment durch die Tätigkeit spezifischer Zellen aus dem Blutfarbstoff gebildet wird.

Der Albinismus der Säugetiere wird als Folge eines universellen oder lokalen, aber vollständigen Mangels an Melanoblasten aufgefaßt (pag. 45). Der gleichzeitig in der Kutis und in der Epidermis beobachtete Pigmentmangel, das Fehlen des Pigments in der Choreoidea und Retina sprechen nach Ehrmann für eine gemeinsame Quelle der Pigmentierung. Ehrmann fragt, warum die Epidermis bei Albinoten, bei denen die Melanoblasten fehlen, kein Pigment aufweise, und warum nicht Albi-

noten vorkommen, die wohl Pigment in der Epidermis, keines aber in der Kutis besitzen und umgekehrt.

Seine Ansichten faßt Ehrmann folgendermaßen zusammen:

1. Die Pigmentbildung geschieht in eigentümlichen, weder mit Bindegewebszellen, noch mit Epidermiszellen identischen Zellen, den Melanoblasten.
2. Die Melanoblasten sind Abkömmlinge des mittleren Keimblattes, die zum Teil sich darin selbständig weiterentwickeln, in die Epidermis einwachsen und daselbst ein selbständiges Zelldasein führen. Ob sich Zellen des äußeren Keimblattes in der Anlage des „Retinaepithels“ zu Melanoblasten umwandeln, muß vorläufig dahingestellt bleiben.
3. Die Melanoblasten entstehen bei Horngebilden des Menschen, der Säugetiere und Vögel, dann bei Amphibien und Reptilien an der Grenze zwischen äußerem und mittlerem Keimblatt, von wo sie in die Epidermis einwachsen; sie wachsen auch in die tieferen Organe und entstehen bei den drei höheren Wirbeltierklassen auch selbständig in der Tiefe.
4. Das Material, welches zu melanotischem Pigment verarbeitet wird, entstammt dem Blute und ist Hämoglobin, das in großer Verdünnung in Lymphe und Gewebssäften enthalten ist. Das Hämoglobin wird durch den Lebensprozeß der Melanoblasten zu melanotischem Pigment umgewandelt.
5. Die Entstehung von melanotischem Pigment aus Bestandteilen des Kerns oder Umwandlung farbloser Formbestandteile des Protoplasmas ist unbewiesen. Das weiße Pigment der Amphibien (Guanin) kann immerhin aus Nuclein entstehen.
6. Die extrazelluläre Bildung von melanotischem Pigment ist bis jetzt nicht nachgewiesen. Was nach Blutungen als extrazelluläres, goldgelbes Pigment beschrieben wurde, ist nicht melanotisches Pigment, sondern es sind hämatische Schollen. Echtes melanotisches Pigment kommt zweifellos extrazellulär nur bei Zerfall von pigmentierten Zellen vor.
7. Die Übertragung des Pigments geschieht durch innerprotoplasmatische Strömung auf Protoplasmafäden, welche die Melanoblasten mit den Epithelzellen verbinden. Der Ausdruck „Einschleppungstheorie“ ist deshalb besser durch den Ausdruck „Einströmungstheorie“ zu ersetzen.
8. Das Pigment ist wenigstens kurz nach seiner Entstehung ein in einer zähflüssigen, farblosen Substanz aufgelöster Körper.

Auch noch im Jahre 1904 hat Ehrmann an diesen Anschauungen festgehalten und ihnen in dem Artikel „Pigmentanomalien“ in Mračeks

Handbuch Ausdruck gegeben: „Die Einströmungstheorie hat bisher alle erhobenen Einwände widerlegt. Wie sie von den oben genannten Autoren (Kromayer und Jarisch) und zuletzt von dem Biographen Jarischs im Archiv für Dermatologie totgesagt werden konnte, ist eines von den vielen Rätseln der Pigmentfrage."

In dieser Arbeit wiederholt Ehrmann auch die schon früher geäußerte Meinung, daß Narben pigmentlos sein müssen, weil mit den Papillen auch die in ihnen liegenden pigmentbildenden Melanoblasten zerstört sind, die ja nach seiner Theorie die Pigmentierung der Epidermis bedingen. „Bezüglich der letzteren*) wollen wir nur noch einmal hervorheben, daß überall, wo der Papillarkörper zerstört wurde, mit ihm auch die pigmentbildenden Zellen an der Kutisgrenze und im Papillarkörper, weshalb die Haut pigmentlos wird, das heißt, sie ist weiß, wo die Narben eine gewisse Dicke haben, wie z. B. Narben nach syphilitischen Gummen oder nach tief ulzeröser Syphilis; wo die Narben jedoch so dünn werden, scheinen die subkutanen Gefäße oft durch, und die Narben haben ein bläuliches Aussehen, wenn sie nicht komprimiert werden. Die Narbe kann auch rostbraun erscheinen; diese Farbe rührt nicht von melanotischem Pigment her, sondern von goldgelbem Hämosiderin" (p. 773).

Von Wild untersuchte die pigmentierte Haut über einem Melanosarkom und kam, wie alle anderen Forscher, zu dem Resultat, dass die Epithelzellen zur Pigmentbildung nicht fähig seien, und dass sie ihr gesamtes Pigment aus der Kutis beziehen. Er hebt hervor, daß es doch nicht unbedingt notwendig sei, daß die Ausläufer der Pigmentzellen in die Epithelzellen eindringen und in diesen ihr Pigment ablagern. Die Retezellen wären auch imstande, freigewordenes oder ausgestoßenes Pigment oder abgeschnürte pigmentführende Protoplasmastücke zu „fressen", da von Zilonski nachgewiesen hätte, daß in überlebender Hornhaut, die er im Lymphsack eines Frosches mit Zinnober implantiert hatte, die Zellen der untersten Schicht des Hornhautepithels in regelmäßiger Weise Zinnoberkörnchen aufgenommen hatten.

In einer kritischen Zusammenfassung der Resultate der genannten Autoren betont Unna die erfreuliche Übereinstimmung, die bei allen Forschern darin zum Ausdruck kommt, daß sie das Oberhautpigment nicht in der Oberhaut selbst entstehen lassen. Für einen so kurze Zeit bearbeiteten Gegenstand, der bisher noch völlig in Dunkel gehüllt, aber doch a priori meist umgekehrt entschieden worden sei, sei diese Einmütigkeit ebenso überraschend, wie wertvoll. Nach Unna sind alle Untersucher darin einig, daß in den oberen Lagen des Epithels das Pigment noch

*) nämlich der narbigen Veränderungen der Haut.

zwischen den Epithelien in dem Saftkanälchen der Oberhaut liegt, um weiter oben — bei stärkerer Pigmentierung auch bereits unten — in die Epithelien hineinzugelangen. Diese allgemeine Annahme der Pigmenteinwanderung hat die Existenz interzellulärer Spalten zwischen den Epithelien zur Voraussetzung. Für die weitere Einwanderung des Pigments in die Epithelien waren nach Unna die von ihm angegebenen, an die Kernpole führenden feinen Gänge anzunehmen, in denen die interzellulären Nervenfäden den Kern erreichen. Nun wirft Unna ein neues Moment in die Debatte. Für die Weiterbeförderung des Pigments nach aufwärts nimmt er nämlich die Kraft des Lymphstromes in Anspruch. „Wenn Pigmentkörner mittels des Lymphstroms in das Epithel geschwemmt werden, so müssen sie, des Strombetts wegen, zwischen den untersten Epithelien dunkle, den Nervenfäden dicht anliegende Pigmentfäden bilden (Ehrmann, Karg), welche außerhalb der ersten Epithelreihe sich verzweigen und reich verästelte Figuren darstellen. Die Verästelung alles dessen, was in die Epithellymphbahn hineinkriecht, Fett, Injektionsmasse usw., ist seit langer Zeit bekannt. Die reich verästelte Wanderzelle in der oberen Stachelschicht hat ja viele Forscher verführt, derselben eigne nervöse Funktionen zuzuschreiben. Heute liegt aber die Gefahr nahe, den Pigmentausgüssen der epithelialen Lymphwege mehr Bedeutung zuzumessen, als ihnen an und für sich zukommt. Konstatieren wir daher zunächst, daß der einfache Lymphstrom, wenn er reichlich Pigment führt, alle Bilder unserer Autoren erklären kann, selbst das einer in der Kutis liegenden Zelle, die polypenartige Äste in das Epithel hineinsenkt, denn diese Äste können zu unterst Protoplasma sein, dem sich weiter oben unorganisierte Pigmentausgüsse anschließen.“ Als zweiten natürlichen Weg der Pigmentbeförderung kommen Wanderzellen in Frage, während Unna den dritten Weg der Pigmentwanderung Ehrmanns, der im Epithel seßhafte, ihm dauernd angehörige, bald Pigment führende, bald pigmentlose, eigentümlich verästelte Zellen unbekannter Art mit dieser Funktion betraut, nicht für bewiesen ansieht. Nach Unna sind Analogien mit den größeren Pigmentzellen der Amphibienhaut nicht hinreichend, um ihr Vorkommen beim Menschen zu beweisen.

Unter Unnas Leitung hat alsdann M. Cohn die Pigmentfrage ausführlich behandelt und kommt nach Untersuchungen von Epheliden, Lentigenes und Naevi pigmentosi zu demselben Schluß, wie alle anderen Autoren, daß nämlich beim Menschen das Pigment der Epidermis aus der Kutis stammt. In einem Punkt jedoch weicht Cohn von allen Autoren ab. Er findet nämlich im Gegensatz zu den anderen Untersuchern auch Pigment außerhalb von Zellen in der Kutis.

Im Interesse einer genaueren Darstellung wollen wir hier seine Schlußfolgerungen wörtlich niederlegen.

„1. Bei den umschriebenen Pigmenterkrankungen der Haut fand ich weit verbreitet in den Lymphspalten der Oberhaut und Kutis freies Pigment in Körnchen und größeren Schollen. Dasselbe läßt sich am leichtesten durch Wasserstoffsuperoxyd zerstören.

2. Bei allen betreffenden Infektionen sind in der Kutis Bindegewebszellen mehr oder weniger verbreitet, welche sich in keiner Weise von den gewöhnlichen Bindegewebszellen der Kutis unterscheiden und mit Pigment beladen sind. Dieses Pigment der Kutiszellen setzt der Zerstörung durch H_2O_2 größeren Widerstand entgegen.

3. Ungefähr den gleichen Widerstand bieten der Depigmentation gewisse, teils verästigte, teils nicht verästigte Bindegewebszellen, welche spärlich an der Grenze zwischen Kutis und Epidermis vorkommen und zuweilen eine kleine Strecke weit Fortsätze zwischen die Epithelien der untersten Schicht senden.

4. Pigment ist endlich auch interzellulär in den Epithelien und zwar um den Kern herum, meist mit Bevorzugung eines Poles, angehäuft.

5. Keine Anhaltspunkte liefern mir meine Präparate
   a) für eine allmähliche, metabolische Entstehung des Pigments in den Kutiszellen oder in den Epithelien;
   b) für eine Abgabe des in den Bindegewebszellen und Epithelien aufgespeicherten Pigments nach außen;
   c) für eine Überwanderung von Pigment vermöge des Zusammenhanges von Zellenausläufern von einer Zelle zur anderen;
   d) für die Betrauung einer speziellen Gattung von Bindegewebszellen mit der Aufgabe des Pigmenttransports.

6. Als positive Anschauung muß ich deshalb nach meinen Präparaten dabei stehen bleiben, erstens, daß sicher freies Pigment sich in den Saftspalten der Haut befindet, und zweitens, daß eine Reihe verschiedener Zellgattungen Pigment in sich aufzunehmen befähigt ist.

Alles drängt mich demnach zu der Annahme, daß das Pigment der Epidermis auch beim Menschen aus der Kutis stammt. Wenn auch die Beweise nicht als sicher angesehen werden können, so spricht doch manches mehr dafür, als für die metabolische Umwandlung des Zellprotoplasmas in Pigment. Ich weiß nicht, wie die Anhänger dieser Lehre das Pigment in der Kutis erklären. Denn wenn sie glauben, daß dasselbe aus der Epidermis in die Kutis geführt werde, so wäre hierfür wohl die Lymphbahn, nicht aber die Zellen der Kutis in Anspruch zu nehmen, abgesehen davon, daß man erstens durchschnittlich das Pigment in der Kutis in viel größeren Klumpen und Schollen als in den Epithelzellen findet, so daß es auf dem Rücktransport, statt zu zerfallen, konglomeriert sein müßte, und

daß zweitens häufiger eine kleine Strecke weiter Pigment in der Kutis als in der angrenzenden Epithelschicht sich vorfindet."

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren machten nun Wermann und Philippson nicht die gewöhnlichen Bindegewebszellen, auch nicht eine spezifische Zellgattung wie die Chromatophoren, sondern die Mastzellen für den Transport des Pigments nach der Oberhaut verantwortlich. Wermann fand nämlich bei der Untersuchung eines Falles von Vitiligo in der Kutis zahlreiche Mastzellen, die neben ihren feinen, blauviolett gefärbten Granuli auch zugleich deutliche Pigmentkörnchen enthielten, „derart, daß man annehmen muß, daß diese Mastzellen direkt Pigment in sich aufgenommen haben." Aus dem geschilderten Befund zieht er den Schluß, daß die pigmentführenden Mastzellen als Wanderzellen aufzufassen seien, die das Pigment von seiner Bildungsstätte in der Kutis in die Oberhaut transportieren. Damit wäre eine Funktion dieser eigentümlichen Gebilde erkannt, die auch sonst in ihrer Bedeutung bis jetzt noch völlig unbekannt sind. Diese Erklärung gibt Wermann mit aller Reserve.

Sehr viel bestimmter drückt sich Philippson aus. Nach ihm bilden die Mastzellen, ähnlich wie die Chromatophoren, in der Frosch- und Salamanderhaut eine Kette um die Blutgefäße, steigen mit den Kapillaren in die Papille und treten mit den Pigmentzellen bald früher, bald später in Verbindung. Auf dem Wege von der Kutis bis zur Epidermis treten zuerst die Mastzellen auf, die als Vorstufe der Chromatophoren angesehen und Chromatogenophoren genannt werden. Nach Philippson stellt sich nun der genauere Vorgang der Pigmentbildung so dar, daß gewisse, wie Bindegewebszellen aussehende Zellen eine farblose, körnige Materie aus dem Blute erhalten, diese von Zelle zu Zelle weitergeben, auf dem Wege zur Epidermis die körnige, farblose Materie in Pigment verwandeln und dem Epithel überliefern. Wie aber die Aufnahme aus dem Blut geschieht, unter welchen Bedingungen aus den farblosen Körnchen die farbigen werden, darüber kann auch Philippson nichts aussagen. Als Grundlage für seine Theorie sieht er das Vorkommen einzelner Mastzellenkörnchen in Pigmenthaufen und vereinzelter Pigmentkörner unter Mastzellengranulationen an. Besonders die anatomischen Verhältnisse bei der weißen und grauen Maus scheinen ihm für seine Theorie zu sprechen. Während nämlich in den tieferen Kutislagen dieser Tiere die Mastzellen vollgepfropft mit Körnchen sind, ist diese Zellgattung in der Papillarschicht sehr schwach mit Körnchen versehen. Es sei überaus wahrscheinlich, daß eine Abgabe an die Epithelzellen stattgefunden habe, ohne daß dieser Vorgang eruiert werden könnte. Es finden sich ferner in den zusammenhängenden Reihen der Pigment-

zellen Mastzellen eingeschaltet (menschliche Haut). Bei der menschlichen Haut, namentlich in der Barthaut, bilden die Pigmentzellen Reihen, deren Zusammenhang aus der Richtungsgleichheit vermutet werden müsse; in solchen Reihen finden sich häufig als Glieder Mastzellen eingeschaltet. An spitzen Kondylomen sah Philippson Mastzellen zwischen Epithelien liegen. Schließlich führt er die von C. Kerbert am Natternembryo erhobenen Befunde an. Philippson behauptet: Die Beschreibung jener farblosen, mit einer stark lichtbrechenden Flüssigkeit gefüllten Zellen der Natternembryonen stimmt mit derjenigen der Mastzellen fast ganz überein!*)

Wir schließen die Aufzählung der Autoren, die sich für die Abstammung des Oberhautpigments aus der Kutis aussprechen, indem wir die Schlüsse mitteilen, die Blaschko aus seinen Untersuchungen zog. Blaschko überzeugte sich an der Sohlenhaut junger, schwarzweißer Kätzchen, die bei der Geburt weiß ist und sich erst späterhin pigmentiert, daß auch hier das Pigment zuerst in sternförmigen Zellen an der Koriumepithelgrenze auftritt und erst später selbst in die Epidermiszellen übertritt. Nach seiner Auffassung bildet sich bei den Wirbeltieren aus dem Blutfarbstoff gelbbraunes Pigment. Von den Gefäßen wird es durch amöboide Zellen in die Epidermis transportiert und hier zerstört. Von dem durch Sonnenlicht erzeugten Pigment sind die nach Hyperämie, Entzündung und Hämorrhagien zurückbleibenden und auch in den inneren Organen auftretenden Pigmente zu trennen.

Drittes Kapitel.

Das Oberhautpigment, aufgefaßt als autogen in der Epidermis entstandenes Pigment.

Nachdem wir im vorigen Kapitel die Autoren haben zu Worte kommen lassen, die der Oberhaut die Fähigkeit zur Pigmentbildung absprechen, wollen wir uns nun mit den Arbeiten beschäftigen, die den entgegengesetzten Standpunkt vertreten.

In seinem Atlas der menschlichen und tierischen Haare schreibt

*) Jadassohn (Über die Pityriaris rubra (Hebra) und ihre Beziehungen zur Tuberkulose. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1892, Separatabdruck pag. 90) schreibt: „Nirgends endlich habe ich auch nur den geringsten Zusammenhang dieses Pigments (nämlich des Kutispigments) mit den namentlich in meinem ersten Fall sehr reichlichen Mastzellen gefunden; die letztere — oft ganz dicht neben den Pigmentzellen gelegen — enthielten nirgends Pigment, was ich mit Rücksicht auf die verschiedenen Versuche, die Ehrlichschen Zellen als Pigmentträger zu erweisen, besonders betone.“ Siehe hierüber die Ausführungen pag. 94.

Waldeyer, daß er das körnige Pigment des Haares, im Gegensatz zu Unna, innerhalb der Zellen der Rindensubstanz gefunden habe, ohne daß er indessen zu der Frage Stellung nimmt, ob das Pigment auch innerhalb der Zelle gebildet werde. —

Schon im Jahre 1887 behauptete Retterer dagegen ausdrücklich, daß das Pigment der Epidermis nicht aus der Kutis stammt, sondern selbständig im Epithel gebildet wird. Er fand in den jüngsten Embryonen von Pferden und Eseln das Pigment in den Epidermiszellen und in den Zellen der Haarmatrix, nicht aber in der Kutis.

Loeb studierte die Pigmentfrage an transplantierter Haut und kam zu dem entgegengesetzten Schluß wie Karg, daß nämlich das Pigment in den Epithelzellen selbständig entsteht: „It is clearly shown, that the pigmentation of skin has its origin in metabolic changes in the epithelial cells alone". Auch nach Adachis Untersuchungsergebnissen fehlt der Einschleppungstheorie jede anatomische Grundlage; das Pigment wird vielmehr im Korium und im Epithel selbständig gebildet. Kodis betont ebenfalls, daß alles Pigment nur in der Epidermis gebildet wird. Die Pigmentierung der Kutis erfolgt dagegen erst sekundär und zwar dadurch, daß das Pigment aus der Epidermis in die Kutis einwandert. Nach Pluschkoff zeigt sich in der Haut und in den Haaren von Säugetieren die Pigmentierung zuerst in den Epithelzellen. Erst wenn die Epithelzellen stark mit Pigment angefüllt sind, tritt die Pigmentierung auch im subepithelialen Gewebe auf.

Einer der ersten, der sich in Gegensatz zu der damals herrschenden Lehre von der Unfähigkeit der Epidermiszellen zur Pigmentbildung setzte, war Mertsching. In einer Arbeit aus dem Lassarschen Laboratorium erklärte er, daß das Pigment des Haares im Haar selbst gebildet wird und seinen Ursprung weder dem Blut, noch dem Bindegewebe verdankt. Nach seiner Auffassung sondert es sich vielmehr an der Peripherie des Kerns ab, den es auf dicken Schnitten häufig verdeckt, während man auf dünneren Schnitten ganz deutlich die Ablagerung des Pigments um den Kern erkennen kann. Wie im menschlichen Haare, verhält sich auch das Pigment in der menschlichen Oberhaut. Auch hier stammt es von den Kernen der Epithelzellen ab. Nach Mertsching besteht eine überraschende Übereinstimmung zwischen körnigem Pigment und Keratohyalin in der Oberhaut und im Haar. „Pigment und Keratohyalin kommen in der Haarrinde und im Haarmark nebeneinander vor, Pigment kommt ebenso im Rete Malpighii vor, wie Keratohyalin. Pigmentbildung und das Auftreten von Keratohyalin führen zur Verkleinerung und schließlich zur Auflösung des Kernes in Geweben, die sich zur Verhornung anschicken; Pigment in größeren Tropfen imponiert als Keratohyalin, Keratohyalin in kleineren Tropfen als Pigment. Pigment läßt sich vom Keratohyalin,

Keratohyalin nicht vom Pigment unterscheiden; kurz, es läßt sich nichts anderes schließen, als dieses Pigment ist Keratohyalin in feinster Verteilung, nicht etwa jedes Pigment. Es bezieht sich das vielmehr einzig und allein auf das Pigment, welches sich in Horngebilden in körnigem Zustande findet und hier ist speziell nur das Pigment des Haares und der Oberhaut des weißen Menschen gemeint."

J. Caspary glückte bei Untersuchung der Haut von Morbus Addisonii der Nachweis von strahligen Pigmentzellen in den tiefsten Schichten des Stratum mucosum. Er fand auch in der Kutis verzweigte Zellen, die ihre Fortsätze zwischen die Epithelien entsandten, während ihre Körper bald in ihrem ganzen Umfang, bald nur noch zum Teil im Bindegewebe lagen; ihre Ausläufer waren bereits zwischen die Epithelien eingedrungen. Caspary stellte ferner fest, daß diese „Wanderzellen" sich sehr deutlich von den Bindegewebszellen unterscheiden. Trotzdem hält er die pigmentierten Wanderzellen für bindegewebige Elemente, da sie nach Form und Größe den strahligen Pigmentzellen von Choreoidea und Iris entsprechen, nicht aber den lymphoiden Zellen des Bindegewebes. Eine Auskunft über den ferneren Ursprung des Pigments konnte Caspary nach seinen Präparaten nicht geben. Die Blutgefäße zeigten normales Aussehen, keinerlei Thrombenbildung; ihre Umgebung fiel nicht durch einen besonderen Reichtum an Pigmentzellen auf. Aus seinen Untersuchungen schließt Caspary, daß das Fehlen oder Vorhandensein fremder Pigmentzellen in der Epidermis zu der Pigmentierung der basalen Epithelschicht in keiner Beziehung steht. Bald wird die basale Zellschicht reichlich durchsetzt mit nicht epithelialen Pigmentzellen; sie selbst ist arm an Pigment oder gar frei davon. Bald entbehrt sie jener fremden Elemente und ist trotzdem reichlich mit Pigment versehen. (Normale Brustwarzen- und Achselhöhlenhaut, Vitiligorand.) Bald kommen in stark pigmentierter Basalschicht auch noch verästelte Pigmentzellen fremder Herkunft vor. „Es wäre naheliegend", meint Caspary, „daß für das Pigment der Oberhaut zwei verschiedene Quellen unabhängig voneinander bestehen, die keineswegs immer gleichzeitig zu fließen brauchen. Entweder kann die Epidermis durch Elemente pigmentiert werden, die aus dem Bindegewebe stammen; aber auch die basalen Epithelzellen haben die Fähigkeit, selbständig Pigment zu erzeugen, sind also, ebenso wie das Retinaepithel, echte Pigmentzellen oder könnten doch zu solchen werden."

In seinem bekannten Vortrage auf dem Internationalen Medizinischen Kongress in Berlin behandelt Kaposi die Pathogenese der Pigmentierung und Entfärbung der Haut vom Standpunkt des Klinikers. Nach ihm lehrt die klinische Beobachtung im großen und ganzen, daß Pigment und Hyperpigmentosen in direkter Folge solcher Prozesse auftreten, die mit

reichlicherem Austritt von roten Blutkörperchen aus den Gefäßen einhergehen; das sind Hyperämie, Entzündung und vaskularisierte Neoplasie. Das Erythem hat, gleichgültig, ob es durch Licht, Wärme oder durch toxische Mittel entsteht, vorübergehende oder dauernde Hyperchromatose der Haut zur Folge.

Diese Erscheinung führt Kaposi zu der Annahme, daß die roten Blutkörperchen ihren Farbstoff an die Epidermis abgeben und zwar in der Weise, daß sie sich schon innerhalb der Gefäße dekomponieren und ihr Hämatin durch die Gefäßwand in die Umgebung austritt, oder daß dies erst nach Austritt der roten Blutkörperchen aus den Gefäßen der Fall ist. Auch der Pigmentmangel bei Bleichsüchtigen, die Verhältnisse bei Sklerodermie und Xeroderma pigmentosum, sowie die Pigmentlosigkeit der Narben lassen sich durch solch eine hämatogene Entstehung des Pigments erklären. Indessen stößt man mit dieser Deutung schon bei Hyperämien auf Schwierigkeiten. Es gibt nämlich chemische Toxika, die in gleicher Intensität Hyperämie erzeugen, aber nicht in gleicher Intensität auch Pigmentation zur Folge haben. Auffallend und unaufgeklärt bleibt ferner die Tatsache, daß nach manchen Toxizis die Überpigmentation lange Zeit verbleibt, ja dauernd das ganze Leben hindurch fortbesteht, nachdem doch die sie veranlassende Hyperämie längst geschwunden ist.

Unvereinbar mit der Annahme der Entstehung des Oberhautpigments aus Hämoglobin ist das Faktum der Vermehrung des Pigments des Warzenhofes und der Linea alba während der Gravidität und die enorme Entwicklung des melanotischen Pigments bei Melanosarkom. Wenn nach Exstirpation eines seit Jahren vorhandenen Knotens binnen wenigen Monaten Tausende und Abertausende von Knoten in der Haut, den Drüsen, den Eingeweiden usw. aufschießen, dann kann man eben den Gedanken nicht zurückweisen, daß bei diesen Formen das Protoplasma der Zelle selbst den Farbstoff liefert, daß also das Pigment hier in den Zellen autochthon entstanden und nicht von außen eingewandert, das heißt, auch nicht hämatogenen Ursprungs ist. Ja, selbst das Verständnis für die Beständigkeit der normalen Hautpigmentierung bleibt mit alleiniger Zuhilfenahme der hämatogenen Natur des Epidermispigments noch immer lückenhaft. An den normal pigmentierten Hautstellen finden sich nämlich in der Kutis gar keine oder nur äußerst spärliche pigmentführende Zellen. Es fehlt auch die von vielen Autoren beschriebene Einscheidung der Gefäße, denen die Rolle zugeschrieben wird, das aus dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen gewonnene Pigment den Retezellen zuzuführen. Es fehlt also an einer normal pigmentierten Stelle für das forschende Auge die pigmentbeladene Zufuhrstraße, und doch bleibt die Pigmentierung der Epidermis konstant. Die Annahme einer besonderen

vitalen oder funktionellen Eigenschaft der basalen Retezellen zur Pigmentbildung drängt sich aber geradezu auf bei der Betrachtung der Vorgänge beim Pigmentschwund. An den Stellen, an denen z. B. das Leukoderma syphiliticum auftritt, besteht ja ein normales Rete und normale Aufnahmefähigkeit desselben für das hämatogene Pigment. Weshalb läßt es nun dasselbe fahren, und weshalb gewinnt es oft nach vielen Monaten wieder jene Rezeptionsfähigkeit? Vollends ratlos aber steht man vor der Theorie von der hämatogenen Natur des Hautpigments gegenüber den Erscheinungen bei Vitiligo, beim Altersergrauen, beim Albinismus und bei den hereditären Pigmentosen. Es ist gar kein Grund dafür einzusehen, warum beim Weißwerden der Haare das Rete sein Pigment wieder fahren läßt und es an das Korium abgibt. Es liegt auch kein Grund vor, anzunehmen, daß aus den normalen Gefäßen nicht, wie in normalem Zustande, Hämoglobin ausgeschieden wird. Weshalb nehmen die normalen Retezellen das Hämatin nicht wieder auf? Weshalb behalten sie dasselbe nicht, wenn es ihnen auch gewaltsam aufgedrängt wird? Hier bleibt die Theorie von der hämatogenen Abstammung des Pigments jede Antwort schuldig, und es drängt sich die Vermutung auf, daß die basalen Retezellen bei der Pigmentation nicht nur eine passive Rolle spielen, indem sie zugeführtes Pigment aufnehmen, sondern daß sie selbst Pigmentbildner sind. Dieselbe Fähigkeit müßten dann aber nicht nur die neugebildeten Zellen des Melanosarkoms, sondern auch das junge Protoplasma der basalen Zellen besitzen. Überzeugend spricht für diese Annahme auch der angeborene Pigmentmangel, der Albinismus. Die roten Blutkörperchen der Albinos besitzen einen ebenso großen Hämoglobingehalt wie die des Pigmentierten. Ihre Retezellen sind ebenso lebendig, Hämatin wird an sie ebenso abgegeben. Und doch bleiben Rete und Choreoidia pigmentlos.

Auf Grund dieser Erwägungen kommt Kaposi zu folgendem Schluß:

1. Für viele Pigmentationsvorgänge scheint die Quelle im Hämoglobin, resp. Hämatin der roten Blutkörperchen zu liegen, sie sind hämatogen.
2. Bezüglich vieler anderer Pigmentationsvorgänge, Pigmentan- und Rückbildung, reicht diese Annahme zur Erklärung nicht aus und
3. ist eine chromatopoetische Funktion anderer Protoplasmagebilde, speziell der basalen Retezellen, anzunehmen.

In demselben Jahr ergreift nun Jarisch das Wort, um nicht nur die Unzulänglichkeit der Theorie von der hämatogenen Entstehung des Pigments darzutun, sondern auch, um zu zeigen, daß das Oberhautpigment gar nicht aus der Kutis stammt, sondern in der Epidermis selbst gebildet wird.

In seiner ersten Arbeit beschäftigt sich Jarisch hauptsächlich mit dem von Ehrmann angegebenen Modus der Pigmentierung und kommt zu dem Schluß, daß die topographische Beziehung der pigmenttragenden Zellen zu den Blutgefäßen für die Abstammung des Pigments aus dem Blutfarbstoff nicht als beweisend angesehen werden kann. Jarisch glaubt weiter, daß die drei Stufen der Pigmentinfiltration nicht als Vorstadien der Pigmenteinwanderung gedeutet werden können, und daß der Beweis, daß in der Epidermis kein Pigment gebildet werde, nicht erbracht ist. Nach Jarisch erfolgt die Pigmentierung der Froschlarven von außen nach innen in der Weise, daß zuerst die oberflächlichen Zellen Pigment aufweisen, während die tieferen sich erst später damit beladen. Die massenhaften, mit langen Ausläufern versehenen, sogenannten Chromatophoren zwischen den Epithelzellen gehen, nach seiner Meinung, aus einer Metamorphose pigmentierter Epidermiszellen hervor. Sie lassen in ihrem ersten Entwicklungsstadium den bläschenförmigen Kern der Epithelzellen innerhalb ihrer mit Pigment dicht erfüllten Masse ziemlich deutlich erkennen. Ihre Einordnung in das Zellmosaik bildet, nach Jarisch, einen weiteren Anhaltspunkt für ihre Abstammung von Epidermiszellen. Den direkten Nachweis, daß körniges Pigment in den Abkömmlingen des Ektoderms gebildet wird, glaubt Jarisch an den Larvenzähnen der Batrachier liefern zu können. Die Untersuchung des Hautpigments der Froschlarven ergibt demnach folgendes:

1. Das Oberhautpigment der Froschlarven (in der embryonalen Periode) ist kein Abkömmling des Blutfarbstoffs.
2. Die Pigmentation des Integumentes der Froschlarven und seiner Adnexe erfolgt von außen nach innen.
3. Die größte Zahl der verästelten Pigmentzellen der Oberhaut der Froschlarven entsteht durch Umwandlung der Elemente des Ektoderms.
4. Das Pigment der Larvenzähne ist, wenigtens soweit es in Form von Körnchen auftritt, identisch mit dem „körnigen Pigment“ der Oberhautelemente.
5. Das Pigment der Larvenzähne ist ein Produkt des Protoplasmas; es kommt auf metabolischem Wege zustande.
6. Körniges Pigment der Oberhaut entwickelt sich in der Embryonalperiode aus den Dotterplättchen.

In einer zweiten Arbeit beschäftigt sich Jarisch mit den braunen Flecken der Konjunktiva bulbi des Ochsen. In ihrer Epidermis finden sich zahlreiche verzweigte Zellen, an denen sich die Entwicklung aus den Zellen der Malpighischen Schicht beweisen läßt. Wie bei den Froschlarven geht ihrer Bildung die Bildung großer Zellen voraus, die die normale Retezelle an Größe meistens übertreffen. An solchen Zellen tritt mit einer

großen Konstanz Vakuolenbildung auf. Durch die Vergrößerung derselben und ihre Eröffnung nach außen, durch das Hineinwachsen der Retezellen in die entstandenen Gewebslücken können die Bilder verzweigter Pigmentzellen in derselben Weise entstehen, wie das schon in der ersten Arbeit von Jarisch an den Froschlarven beschrieben wurde. Die Untersuchung der Konjunktiva Bulbi gab jedoch Jarisch für die Frage der Entwicklung des Oberhautpigments den Schlüssel in die Hand. Im Gegensatz zu Ehrmann fand er das Pigment in den basalen Zellen in der Regel nicht im distalen, sondern im proxymalen Kernpol abgelagert. Außerdem konstatierte er an ganzen Schnittserien, daß sehr häufig homogene, kugelige, tropfenförmige, das auffallende Licht stärker brechende und glänzendere Gebilde vorhanden waren, die in ihrem braunen Farbenton der Farbe des Pigments in den angrenzenden Retezellen vollkommen entsprachen. Die nähere Untersuchung ergab eine konstante Beziehung derselben zum Kern in der Weise, daß sie entweder dem proxymalen oder dem distalen Kernpol oder beiden zugleich anlagerten. Diese Pigmenttropfen faßt Jarisch als Vorstadien des körnigen Pigments auf. Ihre Topographie weist nach ihm auf eine genetische Beziehung zum Kern hin. Bezüglich des Haarpigments konstatierte Jarisch, daß das Vorkommen von Pigment in der Papille zu den Ausnahmen gehört. Bei den Schnurr- und Körperhaaren der Katze, den Schnurr- und Körperhaaren und Zilien der Wildmaus und den Schnurrhaaren der Hausmaus fand er die Haarpapille in einer großen Zahl durchsuchter Präparate ausnahmslos pigmentfrei. In diesem Umstand erblickte Jarisch einen ganz bestimmten Beweis gegen die Richtigkeit der Lehre von der Einwanderung des Pigments durch die Haarpapillen in die Haarmatrix, da nach ihm der Nachweis des regelmäßigen Vorkommens von Pigment in der Papille nicht erbracht ist.

Gegen die Auffassung Jarischs, daß das Pigment im Froschembryo in der ersten Anlage der Epidermis zu einer Zeit entsteht, wo noch kein rotes Blut vorhanden ist, und es folglich nichts mit dem Blutfarbstoff zu tun haben kann, wendet sich Ehrmann mit der Begründung, daß das reife Froschei schon im mütterlichen Ovarium pigmentiert sei. Das Pigment sammelt sich an der oberen, der Sonne zugewandten Seite des Eies an, also grade dort, wo der Embryo sich anlegt. Das Pigment ist zunächst auf alle Furchungskugeln verteilt, sammelt sich aber später in der zuerst differenzierten Anlage der Epidermis an. Dieses Pigment stammt offenbar aus mütterlichem Blute. Der Einwand Jarischs ist also nicht stichhaltig. Bei einem geschwänzten Amphibium dagegen, dessen Embryo sich aus einem nicht pigmentierten Ei entwickelt, erfolgt die Pigmentierung erst dann, wenn Blut gebildet ist, und zwar von innen

nach außen, d. h. zuerst sind die unter der Epidermis gelegenen spindelförmigen, später verzweigten Zellen pigmentiert, und es dauert lange Zeit, bis auch in die Epidermiszellen Pigment kommt.

Auch in dieser Arbeit bezeichnet Ehrmann die verzweigten Pigmentzellen der Epidermis zum Teil als autochthone Bildungen derselben und begründet diese Ansicht mit dem Hinweise darauf, daß die anatomische Form der verzweigten Zellen nicht mit den Chromatophoren des Bindegewebes übereinstimmt. Ehrmann gesteht unumwunden zu, daß die Befunde von Jarisch, die die Umwandlung von Epidermiszellen in amöboide Zellen sehr wahrscheinlich machen, ihm plausibel sind, und sehr wohl eine nicht bestimmbare Zahl verästelter Pigmentzellen der Oberhaut durch Umwandlung der Elemente des Ektoderms entstehen kann; für die übrigen Pigmentzellen ist es dagegen höchst wahrscheinlich, daß sie in die Epidermis einwandern oder einwachsen.

In demselben Jahre weist Jarisch auf Flachschnitten der Schwänze von 15 bis 28 mm langen Tritonenlarven, die mit Platinchlorid fixiert und in Safranin gefärbt waren, das Vorhandensein leuchtend roter Kugeln im Zelleibe nach, deren Lagerung ihm eine Beziehung zum Kern wahrscheinlich machte und ihn zu dem Schluß führte, daß das Oberhautpigment aus einer Kernsubstanz, nämlich dem Chromatin oder einem Körper gebildet wird, der diesem chemisch oder wenigstens räumlich nahesteht.

Wir werden auf diese Anschauungen im zweiten Teil dieser Arbeit noch einmal zurückkommen.

Im Jahre 1892 veröffentlichte S. Garcia in den morphologischen Arbeiten Schwalbes eine Untersuchung über den Haarwechsel bei menschlichen Embryonen und bei Neugeborenen. Im ruhenden Zustand vor der Neubildung des Haares fand er, außer dem Pigment, welches um die Papille herum und in den Zellen des Haares selbst lag, eine größere Anzahl mit Pigment beladener Zellen zerstreut in den Schichten des bindegewebigen Haarbalges. Die erste Pigmentierung der Embryonalhaare ist dagegen eine rein epitheliale, auch bei der Haarneubildung. An dieser Stelle muß die Tatsache hervorgehoben werden, daß auch das Pigment bei der zweiten Periode des Haarwechsels nirgends im Haarzylinder oder in seiner Umgebung eher erscheint, als in der Haarwurzel selbst. „Da nun aber," schreibt Garcia, „in der Nachbarschaft der jungen Haare, das heißt weder in der Papille oder in dem Papillenhalbmonde, noch in den bindegewebigen Haarbalgschichten irgend eine Pigmentzelle oder selbst Pigmentkörner in den verschiedenen Zellen zu sehen sind, so bin ich, glaube ich, berechtigt anzunehmen, daß

das Pigment hier in den Haarzellen selbst entsteht oder vielmehr, daß die Haarzelle das Pigment selbst bildet. Es widerspricht dieser Befund zwar der jetzt herrschenden Meinung, nach welcher Wanderzellen das körnige Pigment dem Epithel zuführen. Meine Präparate über die erste Entstehung des Haarpigments gestatten aber keine andere Deutung."

Ferdinand Winkler nimmt an, daß die Pigmentbildung bei Bufo cinereus in den ersten Stadien nicht mit der Umwandlung des Hämoglobins zusammenhängt, weil in diesen Entwicklungsstadien noch keine Blutgefäße vorhanden sind. Nach ihm kommt Pigment in allen drei Keimblättern vor; im Entoderm und Ektoderm ist es allerdings stärker angehäuft als im Mesoderm.

H. Rabl stellte durch Untersuchung einer kontinuierlichen Reihe von Larven aus verschiedenen Entwicklungsstadien fest, daß das Pigment zuerst in Zellen auftritt, welche flächenhaft unter dem Epithel ausgebreitet liegen und in bezug auf Lage und Aussehen den Bindegewebszellen der Kutis gleichen. Er fand diese Chromatophoren bereits bei einer 9 mm langen Larve von Triton cristatus, ohne daß auch nur eine Spur von Pigment im Epithel zu sehen gewesen wäre. Innerhalb von Epithelzellen trat das Pigment erst später auf, doch darf man nach seiner Meinung hier ebenso wenig wie anderswo den Satz: „post hoc, ergo propter hoc" gelten lassen. Es hat sich im Gegenteil nach seinen Untersuchungen herausgestellt, daß das Pigment im Epithel vollkommen unabhängig von dem des Bindegewebes entsteht. Indem also Rabl die Pigmentzellen des Epithels und die subepithelialen scharf auseinanderhält und als zwei prinzipiell verschiedene Zellformen betrachtet, hebt er besonders hervor, daß er bei genauester Durchsuchung zahlreicher Präparate zu der Überzeugung gekommen sei, daß die subepithelialen Pigmentzellen niemals Fortsätze ins Epithel senden, sondern immer ganz glatt unterhalb desselben ausgebreitet sind.

Rabl untersuchte auch die Entwicklung des Pigments in der Dunenfeder des Hühnchens und kam zu dem Resultat, daß als Modus der Pigmentbildung in den Epithelzellen der Feder einzig und allein die autochthone Entstehung des Pigments in Frage kommt. Bei einem 17tägigen Hühnchen fand Rabl auch Pigment in der Kutis. Er nimmt an, daß hier das Pigment aus der Matrix stammt, da die Papille um diese Zeit bereits dem Verschrumpfen nahe war und kaum noch pigmentbildende Eigenschaften haben konnte.

Post studierte unter Leitung von E. Neumann verschiedene pigmentierte Objekte, brünette Haut, Mamille einer Puerpera, Patagonierhaut, Negerhaut, embryonale Kopfhaut, Kopfhaut von Neugeborenen, Augenlider, Haut und Haare von Meerschweinchen, Katzenhaut, schwarzgefiederte

Taubenhaut, Augenhintergrund, Lentigenes, Naevi, Melanosarkom, Haut von morbus Addisoni usw. Er kam zu folgenden Resultaten:

In der weißen, nicht als pigmentiert zu bezeichnenden menschlichen Haut findet man hier und da einzeln oder in kleinen Gruppen liegende pigmenthaltige Zellen der Epidermis, die meist den basalen Retezellen angehören. Zuweilen sieht man vereinzelte pigmentführende Bindegewebszellen. In brünetter Haut enthalten auch die Zellen der höheren Epidermislagen Pigment. Besonders stark sind jedoch die basalen Zellen pigmentiert. Das Bindegewebspigment steht an Menge demjenigen der Oberhaut beträchtlich nach. Patagonier- und Negerhaut verhalten sich ähnlich wie brünette Haut. Bindegewebszellen waren zwar vorhanden, jedoch nicht in großen Mengen. Daß sich pigmentierte Bindegewebszellen oder unpigmentierte mit einem Teil ihres Leibes im Bindegewebe, mit dem anderen zwischen den basalen Zellen befinden, konnte nirgends konstatiert werden, ebensowenig das Vorhandensein von Bindegewebszellen im Epithel selbst. Verzweigte Zellen wurden nicht gefunden.

In pigmentierter Haut von Meerschweinchen, Katze, Hund und Rind wurden stets verzweigte Zellen in der Epidermis gefunden. Dagegen war nur sehr spärliches Kutispigment vorhanden. Das hängende Ohr eines fünf Tage alten Hundes ergab einen bemerkenswerten Befund: Die äußere Fläche zeigte im Bindegewebe kein Pigment, während die Epidermis in verzweigten Zellen und in den Retezellen reichliches Pigment enthielt. Auf der Unterfläche sah man im Epithel nur Spuren von Pigment, während das Bindegewebe ziemlich zahlreiche, langgestreckte und mit Pigment erfüllte Zellen aufwies.

Die Epidermis der schwarzgefiederten Taube war pigmentfrei, dagegen begleiteten im zugehörigen Korium reichlich pigmentierte Bindegewebszellen die Gefäße. In menschlichen Haaren wurde in der Papille und im Balge nur selten Pigment gefunden, während es in der Matrix des Haares so reichlich vorhanden war, daß sich Einzelheiten nicht erkennen ließen. In den Haaren des Meerschweinchens, der Katze, des Hundes, des Rehes und des Kaninchens wurde überhaupt kein Pigment in der Papille gefunden. Auch das Bindegewebe der wachsenden Feder enthielt kein Pigment, während sich in der Epidermis vom vierten Tage ab reichlich verzweigte Pigmentzellen vorfanden. Auf Grund dieser Untersuchungen kommt der Verfasser zu folgenden Resultaten:

Das Pigment der Oberhautgebilde entsteht in den Oberhautzellen selbst und zwar im Protoplasma in Form kleiner Stäbchen. — Die verzweigten Pigmentzellen der Oberhaut entwickeln sich aus gewöhnlichen Oberhautzellen. Da, wo verzweigte Pigmentzellen in der Oberhaut auftreten, fehlen häufig pigmentierte

Bindegewebszellen in der Kutis. Die basalen Retezellen haben die Funktion, Pigment zu bilden; Pigment kann aus dem Epithel in das Bindegewebe übertreten. Pigment findet sich im Bindegewebe, ohne daß das zugehörige Epithel pigmentiert ist.

Um die Beziehungen des Epidermispigments zum Kutispigment zu erklären, gibt Post an, daß die Substanz, die zur Pigmentbildung führt, für das Kutis- und Epidermispigment die gleiche sein und einem gemeinsamen Stoffwechselprodukt entspringen müsse. An den Orten, an denen die Oberhaut eine energische Pigmentbildung entfaltet, wird alle pigmentbildende Substanz verbraucht werden und das Bindegewebe pigmentfrei bleiben. Das ist der Fall bei der Entwicklung dunkler Federn und Haare. Da, wo die Pigmentbildung der Epidermiszellen so beträchtlich ist, wie in pigmentierter Haut, wird nicht alle pigmentbildende Substanz im Epithel verbraucht, und es treten nun die Pigmentzellen des Bindegewebes als zweckmäßige Regulatoren des Stoffwechsels auf, indem sie die für den Organismus wohl nicht indifferente Substanz in Pigment verwandeln.

Der eigentümliche Befund am Ohr des jungen Hundes wird von Post damit erklärt, daß die Epidermiszelle auf der äußeren Seite des herabhängenden Ohres durch die dauernde Belichtung alle pigmentbildende Substanz verbraucht, so daß das Bindegewebe frei bleibt, während die dem Licht abgekehrte Seite nur so wenig Pigment in der Oberhaut bildet, daß hier die Pigmentzellen des Bindegewebes in Funktion treten müssen.

Da, wo die Pigmentzellen des Bindegewebes fehlten, fand sich gewöhnlich eine kleinere Zahl verzweigter Pigmentzellen in der Epidermis. Diesen muß als eigentlichen Pigmentbildnern eine sehr energische Tätigkeit zugeschrieben werden, da durch sie alle pigmentgebende Substanz verarbeitet wird, so daß die Bindegewebszellen nicht in Funktion treten können. Die Bildung der verzweigten Pigmentzellen der Oberhautgebilde dürfte als ein Vorgang der Arbeitsteilung anzusehen sein, ähnlicher Art, wie die Bildung der Schweißdrüsen-, Talgdrüsen-, Milchdrüsenzellen, die sich aus ursprünglich gleichwertigen Zellen der Epidermis differenzieren. Post kleidete seine Befunde in folgendes Schema:

A) Aus einem besonderen Stoffwechselprodukte der Kutis, das nach Individualität, Rasse, lokalem Bau, Hautirritamenten in verschiedener Quantität erzeugt wird, wird Pigment gebildet:
   1. im Epithel:
      a) in gewöhnlichen Zellen,
      b) in verzweigten Zellen.
   2. in Bindegewebszellen.

B) Die bindegewebigen Pigmentzellen sind Regulatoren des Stoffwechsels, indem sie die überschüssige pigmentbildende Substanz verarbeiten.

C) Die verzweigten Pigmentzellen der Oberhautgebilde sind Produkte einer Arbeitsteilung und

1. ersetzen durch ihre energische Pigmentbildung die bindegewebigen Pigmentzellen,
2. führen den verhornenden Zellen der großen Oberhautgebilde Pigment zu.

Aus Posts Untersuchungen an pathologischem Material ist hervorzuheben, daß er bei Morbus Addisoni in dem Epithel der Schleimhaut einzelne pigmentierte Bindegewebszellen auffand. Man darf jedoch, nach seiner Meinung, nicht schließen, daß diese den Epithelzellen das Pigment zuführen, weil erstens in Schleimhäuten normalerweise eine Wanderung von Zellen durch das Epithel stattfindet, zweitens, weil bei dem großen Pigmentreichtum des Bindegewebes die Pigmentierung des Epithels eine geringfügige wäre, drittens, weil die den pigmentierten Bindegewebszellen benachbarten Zellen kein gegen ihre Ausdehnung vermehrtes Pigment enthalten und weil viertens in den anderen untersuchten stark pigmentierten Oberhäuten eine solche Einwanderung nicht bemerkt wurde.

In einer ausgezeichneten Untersuchung über den Farbenwechsel winterweißer Tiere kommt Schwalbe zu dem wichtigen Ergebnis, daß das Pigment, das beim Frühlingshaarwechsel in den Rückenhaaren des Hermelins auftritt, ein lediglich epitheliales ist und nicht durch pigmentierte Wanderzellen aus dem unterliegenden Bindegewebe eingeschleppt wird. Es stellte sich heraus, daß zu keiner Zeit des Jahres die Kutis oder das Unterhautbindegewebe, ebensowenig wie die Haarpapille und der bindegewebige Haarbalg Pigment enthalten. Ja sogar die Wurzelscheiden zeigten keine Spur von Pigmentierung. Beim Auftreten des ersten Hautpigments im Frühling zeigte sich, daß nirgends in der Haut pigmentierte Zellen zu treffen waren, weder in der Kutis und in der Haarpapille, noch in der Epidermis und in den Wurzelscheiden. Pigmentiert war nur das junge Haar; sogar die Matrixzellen zeigten sich unpigmentiert, und erst in einer Entfernung von 52 μ vom Grunde des Haarbalgs erschienen die ersten, mit feinen braunen Pigmentkörnchen versehenen Zellen. Die Pigmentierung der jungen Haarzellen bestand darin, daß innerhalb des Zellkörpers feinste Pigmentkörnchen zur Ablagerung kamen, die rasch an Zahl und Größe zunahmen; eine Prädilektionsstelle der Ablagerung wurde von Schwalbe nicht gefunden, „es sei denn, daß stärkere Pigmentansammlungen besonders in der Umgebung des Kerns getroffen wurden.“ Sternförmige Pigmentzellen innerhalb der pigmentierten Epithelzellen wurden von Schwalbe vergebens gesucht.

Bei der Untersuchung der dunkelbraun gefärbten Nasenspitze ergab sich, daß die Pigmentierung ebenfalls nur auf die Epidermis be-

schränkt war. Die Pigmentkörnchen waren in den Zellen selbst abgelagert, dagegen fanden sich im Strat. Malpighii feine Pigmentfäden, bald gerade, bald leicht zackig verlaufend, bald vertikal zur Oberfläche aufsteigend, bald schräg oder mehr horizontal. Diese Pigmentfäden erscheinen bald ohne Verbindung mit irgend einer Zelle, bald im Anschluß an eine solche, die dann in ihrem Zellkörper stärker pigmentiert war und mit dem betreffenden Pigmentfaden das Bild der so vielfach im Epithel beschriebenen sternförmigen Zellen repräsentierte. Weder beim Sommer- noch beim Wintertier fand Schwalbe pigmentierte Zellen im Bindegewebe und meint, es wäre zum mindesten sehr gesucht, wenn man nach solchen Befunden das Epidermispigment dennoch auf eine Einwanderung aus dem Bindegewebe zurückführen wollte.

Schwalbe stellte ferner fest, daß sich erst beim Wintertier und zwar erst nach vollendetem Wachstum des Haares eine stärkere Pigmentierung der Papille einstellte. Diese bindegewebige Pigmentierung kann aber nicht als Vorstadium der epithelialen Pigmentierung angesehen werden, da gegen Ende des Winters und gegen den Anfang des Frühlings der basale Pigmentfleck an Größe abnimmt und nahezu verschwindet. In den Papillen der Papillenhaare der Sommertiere war keine Spur von Pigment zu finden. Aus diesen Tatsachen schließt Schwalbe, daß der basale Pigmentfleck keine Phase der Einschleppung von Pigment in den neuen Haarkeim darstellen kann. Schwalbe, früher ein Anhänger der Einschleppungstheorie, kommt also zu dem Resultat, daß bei der Pigmentierung des Epithels Pigment einschleppende Bindegewebszellen nicht in Frage kommen, und daß die Pigmentierung der Bindegewebszellen aus der gleichen Quelle abgeleitet werden muß, wie die der Epithelzellen. „Beiderlei Gewebszellen können vollständig unabhängig von einander Pigmentierung zeigen; es kann die epitheliale Pigmentierung allein oder gleichzeitig mit Pigmentierung von Bindegewebszellen vorkommen, oder es sind letztere allein pigmentiert, die Epithelzellen aber farblos.“ Als ein Beispiel für die Unabhängigkeit der Kutis- und Epidermispigmentierung beschreibt Schwalbe Verhältnisse an der dauernd weißhaarigen und an ihrer Oberfläche farblosen Haut der Volarseite des Unterarms von Cercopithecus mona. Auch die oberflächlichen Schichten der Kutis enthielten kein Pigment; dagegen befanden sich zahlreiche verästelte braun pigmentierte Bindegewebszellen in den tieferen Lagen der Kutis, dem Gefäßverlauf folgend. Da die Oberhaut über diesen Stellen zeitlebens pigmentlos bleibt, können diese zahlreichen Pigmentzellen der Kutis auch nicht in die Epidermis oder in den epithelialen Haarkeim zum Zwecke der Pigmentversorgung dieser Schicht einwandern.

Schwalbe stellt nun einen hämatogenen Ursprung des Epithelpigments nicht in Abrede, hebt jedoch hervor, daß durchaus nicht gerade das Hämoglobin die Muttersubstanz des körnigen Pigments der Epidermis sein müsse; die Möglichkeit einer Entstehung aus dem Blutplasma sei nicht ausgeschlossen. Schwalbe nimmt an, daß die pigmentbildende Substanz als farblose Flüssigkeit von der Blutbahn aus durch Vermittelung feiner Lymphwege in die Interzellularlücken des Epithels gelangt und daß aus dieser farblosen Flüssigkeit durch Eigentätigkeit der Epithelzellen das körnige Pigment ausgeschieden wird.

Bekanntlich haben Kölliker und andere die vielfach in der Epidermis vorkommenden stark pigmentierten verzweigten Zellen als eingewanderte Bindegewebszellen aufgefaßt. Schwalbe schließt sich indessen der Meinung derjenigen Autoren an, die diese Gebilde als umgewandelte Epithelzellen deuten; er hebt hervor, daß sie außerordentlich häufig in solchen Fällen vorkommen, wo keine Spur von Pigment im unterliegenden Bindegewebe nachgewiesen werden konnte. Wollte man, meint Schwalbe, hier ihre Deutung als Wanderzellen aufrecht erhalten, so hätte man anzunehmen, daß sie in farblosem Zustande in das Epithel eingewandert seien und dort erst Pigmentkörnchen aufgenommen haben. Wollte man selbst dann noch der herrschenden Anschauung einer Pigmentübertragung auf die Epithelzellen sich anschließen, so hätte man sich die sonderbare Vorstellung zu bilden, daß die Wanderzellen des Bindegewebes innerhalb der letzteren aus irgend einer unbekannten Ursache nicht Pigment hätten bilden können, daß sie vielmehr erst innerhalb des Epithels dazu befähigt wären, während die Epithelzellen selbst, trotz ihrer der Pigmentquelle vielfach näheren Lage, dies nicht vermögen, sondern erst warten müßten, bis die Pigmentträger ihnen selbst etwas von ihren erst innerhalb des Epithels erworbenen Errungenschaften abgeben wollten.

Eine solche Auffassung hält Schwalbe für gekünstelt und unnatürlich. Aber noch ein anderes wichtiges Moment spielt bei diesen Fragen mit, das ist die Ablagerung von Pigmentkörnchen in den Saftbahnen, also innerhalb des Epithels in den Interzellularlücken, für die sich Schwalbe in Übereinstimmung mit Unna bestimmt ausspricht. Gegen die Deutung, die Karg seinen Transplantationsversuchen unterlegt, wendet Schwalbe ein, daß selbst bei der Annahme, es bleibe die ursprüngliche Epidermis bei der Transplantation erhalten, zur Zeit der beginnenden Pigmentierung des transplantierten Hautstückchens die tiefsten Schichten des Strat. Malpighii, vollständig neu gebildet, zu wahren Bestandteilen der Negerhaut geworden und mit Rücksicht auf die Pigmentbildung denselben Bedingungen unterworfen sind, wie die Negerhaut. Nun ist aber, fährt Schwalbe fort, die Annahme nicht zutreffend,

daß das Epithel in seiner ganzen Dicke erhalten bleibe; es muß vielmehr nach Kargs eigenen Angaben $^3/_4$—$^4/_5$ der Dicke des Epithels verloren gegangen sein. Es stellte sich weiter heraus, daß das degenerierte Zentrum noch kein Epithelpigment besitzt. Somit deutet nach Schwalbe alles darauf hin, daß die Regeneration des Epithels allmählich vom Rande aus stattfindet. Dann findet aber auch die Pigmentneubildung nicht in der nach Kargs Meinung „transplantierten" Haut statt, sondern in dem regenerativ neugebildeten Epithel der Negerhaut.

Kromayer hatte in einer Arbeit angegeben, daß das Pigment aus den Protoplasmafasern gebildet werde, hat jedoch später diese Meinung wieder zurückgezogen. In seiner letzten Pigmentarbeit führt er eine Reihe von Beobachtungen an, die gegen die Zellnatur der Chromatophoren bei Säugetieren und Fröschen sprechen. Die Chromatophoren liegen nach ihm nicht zwischen den Epithelien, sondern in ihnen und sind, indem sie der Epithelfaserung folgen, Teile ihres Protoplasmas. Das Pigment entsteht in Form von Körnchen, die anfangs eine hellere Färbung haben, später eine dunkle Färbung annehmen. Diese Pigmentkörnchen erscheinen alsbald in Reihen geordnet und liegen in den Protoplasmafasern selbst, ohne daß letztere zu Grunde gehen. Die anfangs feinen Pigmentlinien verschwimmen und verlängern sich und fließen schließlich in einem Zentrum zusammen, welches leicht als Epithelzelle zu erkennen ist. Damit ist die Chromatophore entstanden. Sie ist also keine Zelle, sondern ein Organgebilde aus einer Zelle als Zentrum und Teilen zahlreicher anderer Zellen.

Rosenstad studierte die Entwicklung des Pigments beim Hühnchen und bei wirbellosen Dekapoden, nachdem er sich schon vorher an Serienschnitten von Säugetieren davon überzeugt hatte, daß die Epidermiszellen, ebenso wie die Bindegewebszellen selbständig und unabhängig voneinander Pigment zu bilden vermögen. Auch im Epitrichium finden sich in der Anlage des Eizahnes Pigmentzellen, ohne daß Ausläufer von Bindegewebszellen an die Pigmentzellen herantreten. Rosenstad beschreibt die Pigmentierung der Haut und kommt zu dem Schluß, daß dieselbe manchmal sogar bei ein und denselben Tieren in verschiedener Weise erfolgen kann. Bei niederen Tieren soll das Pigment ausschließlich durch Melanoblasten in die Epidermis eingeschleppt werden, ebenso bei den Vögeln, mit Ausnahme der auf das Embryonalleben beschränkten Bildungen des Epitrichiums, des Eizahnes, dessen Zellen selbständig Pigment zu bilden vermögen. Rosenstad schließt aus seinen Untersuchungen:

1. kann die Epidermiszelle selbständig gebildetes Pigment enthalten, auch bei gleichzeitigem Mangel von Pigment in der Kutis. Epidermis und Kutis enthalten unabhängig voneinander Pigment.

2. Die Epidermiszellen sind pigmentiert, und Melanoblasten der Kutis senden ihre Fortsätze in die Epidermis.

In seinem bekannten zusammenfassenden Referat aus dem Jahre 1896 kommt Rabl zu dem Schluß, daß ein Teil der verzweigten Zellen der Epidermis aus pigmentierten Wanderzellen besteht. Bezüglich einer zweiten Art von Zellen ist jedoch die Entscheidung, ob sie Epithelzellen seien, noch nicht mit Sicherheit zu treffen. Die Epithelzellen bilden wahrscheinlich das Pigment, das sie enthalten, selbst; es ist aber nicht ausgeschlossen, daß sie es in manchen Fällen auch aus verzweigten Zellen aufnehmen.

Paul Carnot und Cl. Deflandre führten eine große Reihe von Transplantationsversuchen aus und nahmen an, daß die Pigmentbildung eine Funktion der Epithelzellen sei. Auch J. Loeb transplantierte schwarze Haut auf einen Defekt in weißer Haut und umgekehrt und kam zu dem Schluß, daß das neugebildete Epidermispigment nicht durch Chromatophoren aus der Kutis zugeführt, sondern in der Epidermis selbst gebildet wird.

Devant studierte die Bildung des Pigments bei Embryonen von Gastropoden, Fischen, Amphibien und Säugetieren. Bei Aplysia **findet sich zeitlebens Pigment nur im Epithel.** Auch bei den Embryonen der meisten Tiere findet man Pigmentbildung nur in der Epidermis. Das Epidermispigment entsteht demnach vollkommen autochthon.

In Mraček's Handbuch der Hautkrankheiten hat Rabl in dem Kapitel „Anatomie der Haut“ nochmals seine Ansichten in der Pigmentfrage auseinandergesetzt. Ihm scheint die Theorie der epithelialen Entstehung des Oberhautpigments mehr Wahrscheinlichkeit für sich zu haben, als die Theorie von dem mesodermalen Ursprung. Den Experimenten Kargs stellt Rabl unter anderem das Bedenken entgegen, daß die Fortsätze der Chromatophoren, die nach Karg die Pigmentierung der Epithelzellen besorgen sollen, gar nicht Zellteile, sondern nur Pigmentkörnchen sind, die von einer besonders pigmentierten Zelle ausströmen und hintereinander gelagert sind. Der kernhaltige Zellkörper der Epithelzelle wäre als eine stark pigmentierte Epithelzelle der basalen Reihe aufzufassen, welche ihre Körnchen in die Interzellularräume abgibt, von wo sie durch die Saftströmung in kontinuierlicher Reihe zu den höher gelegenen Zellen fortgetragen werden. Wenn sich die Pigmentkörnchen bei langsam erfolgender Pigmentierung nicht in geschlossener Linie von der Epithelzelle ablösen, kommen auch keine Fortsätze zur Beobachtung. Es können aber auch Wanderzellen pigmentlos in die Oberhaut eindringen und sich erst sekundär mit den in den Saftspalten vorhandenen Körnchen beladen. In diesem Zustande verlassen sie die

Oberfläche und kommen in die Kutis. Auf diese Weise entsteht das Kutispigment.

Um den Ursprung des Pigments in der Epidermis festzustellen, wurde nun von Grund zum erstenmal der Weg des Experiments beschritten. Der leitende Gedanke war, Hautstellen von Kaninchen, die sonst unter dem Haarkleide der Einwirkung der Sonnenstrahlen entzogen waren, durch Entfernung der Haare der freien Lichtwirkung auszusetzen. Dazu wurden die Versuchstiere an einer etwa handtellergroßen Fläche rasiert und dann in einem oben offenen Käfig dem vollen Tageslicht ausgesetzt, derart, daß die Sonne den größten Teil des Tages frei hineinscheinen konnte. Vor der Belichtung bot die rasierte Haut an nicht albinotischen Stellen einen auffallenden Befund dar. Es stellte sich nämlich heraus, daß in den meisten Fällen die Haut vollständig hell aussah, so daß bei gescheckten Tieren nach dem Rasieren normale und albinotische Haut nicht mehr zu unterscheiden war. Nur hier und da waren einzelne kleine gut begrenzte Bezirke eingeschaltet, in denen die Haut mehr oder weniger schwarz erschien. Während normalerweise auch der untere Teil des pigmentierten Haares farblos war, erschien hier das ganze Haar bis zum Eintritt in die Haut dunkel gefärbt. Bei den mikroskopischen Untersuchungen ergab sich, daß dort, wo makroskopisch kein Pigment zu sehen war, in den meisten Fällen mikroskopisch ebenfalls keins nachgewiesen werden konnte. Die Kutis war in der Regel vollständig pigmentfrei. Bisweilen fanden sich in weiten Abständen zerstreut einzelne winzige dunkle Körnchen zwischen den Bindegewebsbündeln, die jedenfalls wegen ihrer enormen Seltenheit praktisch nicht in Frage kommen.

Nach der Belichtung traten sehr auffallende Veränderungen ein. Etwa 5 bis 8 Tage nach ihrem Beginn fingen die Bezirke, auf denen die dunklen Haare gestanden hatten, an, einen leichten grauen Ton anzunehmen, der rasch intensiver wurde und in wenigen Tagen in ein tiefes Grau oder Braun überging. Noch ehe makroskopisch die dunkle Färbung sichtbar wird, ist mikroskopisch bereits nach etwa 4 Tagen die erste Pigmentbildung nachzuweisen. Das Pigment tritt meist dem Kern unmittelbar anliegend auf. Gleichzeitig ließen sich hier Zellen nachweisen, die stärkere, ebenfalls granuläre, aber nicht so streng um den Kern angeordnete Pigmentierung zeigten. Häufig waren Ausläufer zu erkennen. Diese Zellen wurden als Chromatophoren aufgefaßt. Ein zeitliches Vorangehen der einen Pigmentanordnung vor der anderen konnte nicht nachgewiesen werden, auch örtlich war eine Abhängigkeit der einen von der anderen nicht ersichtlich. Es fanden sich Bezirke, in denen nur Pigment in gewöhnlichen Epidermiszellen vorhanden war und

solche. in denen nur Chromatophoren zu sehen waren. Es ließ sich eine kontinuierliche Entwicklungsreihe von der normalen Epithelzelle bis zur Chromatophore feststellen.

Aus diesen Versuchen schließt Grund, daß das Epidermispigment autochthon entstanden ist, und daß die Chromatophore dem Ort entstammt, an dem sie sich vorfindet, nämlich der Epidermis. Die Chromatophoren sind als Epidermiszellen aufzufassen, denen die Eigenschaft zu erhöhter Pigmentbildung zukommt.

In jüngster Zeit haben nun Wieting und Hamdi in einer ausgedehnten Untersuchung die Frage zu beantworten versucht, welchen Zellelementen in spät embryonaler Zeit bei schon differenzierten Organen und später in der extrauterinen Entwickelungszeit die Pigmentbildung zufällt.

Als besonders geeignet für Untersuchungen wurden solche Objekte ausgewählt, deren sicher zu erwartende Pigmentierung sich vor den Augen des Beobachters vollzog, z. B. die Schnauze neugeborener Hunde, die bei brauner Haarfarbe der Tiere gleichmäßig hell pigmentiert, bei scheckigen Tieren dagegen vollkommen hellrosa ist. Bei diesen Tieren tritt das erste Pigment in Form kleinster Flecke etwa am dritten Tage auf. Die anfangs hellgrauen Flecken nehmen rasch an Ausdehnung und Intensität zu, so daß in zwei bis drei Wochen die ganze Schnauze schwarz ist. Mikroskopisch wurden zuerst Melanoblasten gefunden, die in der Epidermis lagen. Ihre Bildung erfolgte in der Weise, daß der Kern durch eine stärkere Tingierbarkeit die Zeichen seiner erhöhten Tätigkeit erkennen ließ. Gleichzeitig traten im Protoplasma der Zelle feine Körner von gelbbräunlicher Farbe auf, die sich dem Kern eng anschmiegten, dann aber rasch in die protoplasmatischen Ausläufer übertraten. Niemals wurde ein pigmenthaltiges Gebilde außerhalb der Epithelschicht gefunden. Die den Melanoblasten zunächst liegenden Zellen können anfangs ein unverändertes Aussehen zeigen, bald aber treten auch in ihrem Protoplasma kleinste und gröbere Körnchen auf. Sicherlich stammt ein Teil des Pigments, welches in den Epithelzellen und zwar zunächst in denen des Rete Malpighi auftritt, aus dem von den Melanoblasten gelieferten Material durch direkte Aufnahme. Gleichzeitig ist eine Vermehrung der Melanoblasten sichtbar, ohne daß eine Auswanderung von Zellen aus der Kutis stattfindet. Es findet sich nämlich in den Tagen, in denen die Vermehrung der Melanoblasten erfolgt, auch nicht eine einzige pigmentierte Zelle im Bindegewebe. Aus diesen Ergebnissen schließen die Verfasser, daß die Melanoblasten im Epithel entstehen, und zwar treten sie an solchen Stellen auf, wo sie neben den morphologisch ganz gleichmäßig entwickelten Epithelzellen liegen; aus diesen sind sie hervorgegangen. Man hat es danach mit frühzeitig zu einer

besonderen Tätigkeit, eben der Pigmentbildung, differenzierten Epithelzellen zu tun. Zuerst werden einzelne mit dieser Funktion betraut, dann mehrere, und es sind die neu auftretenden Melanoblasten stets im Sinne der Pigmentierung stärker aktivierte Epithelzellen.

Diese besondere Ausbildung von Melanoblasten findet überall dort statt, wo eine stärkere und reiche Pigmentbildung erforderlich ist. Eine Zellteilung von Melanoblasten wurde nicht aufgefunden. Die Pigmentbildung ist eine Eigenschaft aller basalen Epithelzellen, und bei langsamer, ständiger Pigmentbildung können diese auch den an sie gestellten Anforderungen genügen, ohne daß auf die Leistung besonderer Melanoblasten zurückgegriffen zu werden braucht.

In der Epithelzellschicht der Augenlider von Hunden erfolgt die Pigmentierung nach den Feststellungen der Verfasser viel gleichmäßiger, als in der Epidermis derselben Tiere. Bemerkenswert sind die Befunde an den Augenlidern von Katzenföten aus einem Stadium, in dem sich die völlig epithelial zusammenhängenden Lider auch von dem Korneaepithel in der Mitte noch nicht getrennt haben, und die retinale Pigmentierung noch nicht beendet ist. Hier finden sich typische Melanoblasten in der Reihe der Epidermiszellen, oft sogar in der zweiten und dritten Schicht. Zum Teil sind sie auch dem Bindegewebe nahe gerückt, aber auch diese Gebilde gehören zum Epithel, weil sie nicht in die im embryonalen Leben noch bestehende Grenzschicht eintreten oder sie überschreiten. Es handelt sich, nach der Meinung der Verfasser. um wandernde Melanoblasten, die amöbenartig an der Keimschicht entlang kriechen. Auch bei den Präparaten, an denen Wieting und Hamdi die Entwicklung des Haares studieren konnten, finden sich die Melanoblasten nur in der epithelialen Zellschicht. An den Ohren und Nasen junger Katzenföten fällt besonders die starke Tinktion der Kerne auf, die wie Leukozytenkerne aussehen. Diese Erscheinung wird für eine besondere Funktion des Kerns gehalten.

In einer 7 Tage alten Hundeschnauze wurden auch in der Kutis vereinzelte Pigmentzellen gefunden. Nach der Meinung der Autoren unterliegt es keinem Zweifel, daß hier eine Abfuhr von Pigment aus der Epidermis stattfindet. Das Pigment wird mit dem rückläufigen Saftstrom in das Korium getrieben oder direkt aus den Zellagen ausgestossen. Das freie, außerhalb der Zelle gelegene Pigment wird sowohl von Leukozyten, als auch von lokomotionsfähigen Bindegewebszellen in die obersten Koriumschichten aufgenommen. Hier sieht man die Pigmentzelle vorzugsweise den Lymphstrang entlang gruppiert. Diese im Korium befindlichen Melanoblasten gleichen ganz und gar nicht den Melanoblasten des Epithels.

An den Ohren junger Hunde konstatierten die Autoren, daß auf einer Strecke, die in der Epidermis gar nicht pigmentiert war, sich sehr zahlreiche, weit verästelte, pigmenthaltige Zellen im Bindegewebe finden, die bis an den Knorpel heranreichen. Dieser Befund wird ebenfalls als Ausdruck einer stattgefundenen Depigmentierung gedeutet. An dieser Abwanderung des Pigments scheinen sich nicht nur die Leukozyten und die Bindegewebszellen zu beteiligen, sondern es handelt sich anscheinend auch um ein aktives Auswandern der Melanoblasten ins Korium. Es ist wahrscheinlich, daß die Epithelien sehr bald ihr Pigment an die Kutis abgeben. Ähnliche Befunde wurden an Hühnerembryonen von 10 und 18 Tagen erhoben.

An den verschieden gefärbten Negerhäuten bestehen keine prinzipiellen histologischen Unterschiede, sondern nur graduelle. Auch bei der Negerhaut findet eine Zufuhr von Pigment aus dem Bindegewebe nach der Epidermis nicht statt, vielmehr wird alles im Korium vorhandene Pigment aus der Epidermis abgeführt. Diese Abfuhr ist eine physiologische Erscheinung, eine Art Regulation, die eine hervorragende Rolle im Stoffwechsel der Haut spielen kann. Es ist wahrscheinlich, daß die obersten Koriumschichten funktionell vikariierend oder doch verstärkend für die Epidermis eintreten könnten.

An der Haut von Schlangen fanden die Verfasser, daß die weitaus größte Mehrzahl der Epithelzellen pigmentfrei ist. Es sind aber in ganz regelmäßigen Abständen eigenartige, dicke, schwarze Ballen von Pigment in die Reihe der Epidermiszellen eingeschaltet. An diesen Gebilden sah man häufig einen feinkörnigen Zerfall. Die Pigmentkugel löst sich auf, und das Pigment sammelt sich zu verästelten Geflechten im Korium an. Anderes Pigment wird von Leukozyten aufgenommen und verschleppt.

Die Verfasser haben auch ihre Untersuchungen auf das Pigment des Auges ausgedehnt; sie sind fest davon überzeugt, daß alles Pigment ausschließlich in der Retina gebildet wird, und daß die Choreoidea zur selbständigen Pigmentbildung nicht imstande ist, sondern sekundär von der Retina aus pigmentiert wird. Eine weitere Pigmentabfuhr findet auf dem Wege der Lymphbahnen in die Sclera und die Opticusscheiden statt. Es gibt nur eine epitheliale Pigmententstehung; das ist der Schluß, den Wieting und Hamdi aus ihren Untersuchungen gezogen haben.

Neuerdings haben auch Hahn und Weik bei Xeroderma pigmentosum und Buschke bei der mit Quarzlicht erzeugten Pigmentierung angenommen, daß das Oberhautpigment, unabhängig von Elementen der Kutis, autochthon entsteht.

Viertes Kapitel.

Eigene Versuche.

a) Belichtung menschlicher Haut mit der Finsen- und Quarzlampe.

Meine ersten Untersuchungen über die Entstehung des Pigments lehnen sich an die Versuche Grunds an. Dieser Autor ging von der allbekannten Voraussetzung aus, daß das Licht einen jener Faktoren darstellt, die eine lebhafte Pigmentbildung hervorzurufen imstande sind. Die Ergebnisse, die Grund aus seinen Untersuchungen gewonnen hat, sind im vorhergehenden Kapitel ausführlich geschildert worden. Da jedoch bei seiner Versuchsanordnung die Pigmentbildung überaus langsam verlief, hatte ich mir das Ziel gesetzt, in einem kürzeren Zeitraum eine Pigmentbildung zu erreichen. Nun wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, daß nicht allen Strahlen des Lichts eine pigmentbildende Wirkung zukommt, sondern nur den blauen, violetten und ultravioletten. In arktischen Zonen haben diese Strahlengattungen sogar bei Temperaturen unter Null schwere Entzündungen der Haut zur Folge. Aber nicht nur das Sonnenlicht ist reich an chemischen Strahlen, sondern auch das elektrische Bogenlicht, das in dem von Finsen zur Lupusbehandlung eingeführten Instrumentarium zur Verwendung kommt. Bevor dieses Licht auf die Haut einwirkt, geht es durch ein System von Bergkrystallinsen und durch destilliertes Wasser hindurch. Bei dieser Versuchsanordnung werden hauptsächlich die chemisch wirksamen Strahlen durchgelassen, während die Wärmestrahlen absorbiert und außerdem durch eine Wasserkühlung, die an einem Druckglase angebracht ist, nahezu ganz vernichtet werden. Dieses Druckglas hat Finsen in sein Instrumentarium eingeführt, um die Absorption der chemisch wirksamen Strahlen durch das Blut zu verhindern. Mit seiner Hilfe kann man die Haut beliebig lange anämisch machen. Da man sie bei der Finsenbehandlung außerdem noch der energischen Wirkung derjenigen Strahlen aussetzt, die auch im Sonnenlicht vorhanden sind und die Pigmentierung bedingen, so scheint die Finsenlampe zum Studium der Pigmentfrage das gegebene Instrumentarium zu sein.

Ich wählte nun zu meinen Untersuchungen bei einem dunkelhaarigen Mann, dessen Neigung zur Pigmentierung sich dadurch dokumentierte, daß er im Sommer stark einbrannte, die blasse, stets von Kleidern bedeckte Innenseite des Oberarms.

Über den Pigmentgehalt der einzelnen Körperstellen geben die Untersuchungen Breuls Aufschluß.

Breul studierte die Pigmentverhältnisse an vier verschiedenen brünetten Individuen und fand die Innenseite des Oberarms bei einigen stärker, bei anderen schwächer pigmentiert. Ich gebe seine Notizen genauer wieder, um einen Anhaltspunkt für den an dieser Stelle normal vorkommenden Pigmentreichtum zu schaffen.

Leiche I: **brünetter,** 60 Jahre alter Mann.

Oberarm; Beugseite; Epidermis: Schwach pigmentiert: Der größte Teil der Epidermis ist vollkommen pigmentfrei, nur an wenigen, räumlich wenig ausgedehnten Stellen finden sich zum Teil allerdings reichliche Anhäufungen von Pigment. Kutis: Nur an wenigen Stellen Anhäufungen von Pigment. Eine Beziehung dieser Stellen zu den pigmentierten Stellen der Epidermis ist nicht nachzuweisen. Oberarm Streckseite: sehr schwach pigmentiert. In der Epidermis sind die Pigmentanhäufungen noch spärlicher und weit weniger intensiv, als an der Beugseite. In der Kutis kein Pigment.

Leiche II: 24 Jahre alt, brünett, männlich.

Oberarm Beugseite: Mäßig stark pigmentiert. Nur ganz vereinzelte Stellen frei von Pigment; meist ziemlich reichliches, an einigen Stellen sehr reichliches Pigment.

Kutis: nur an ganz vereinzelten Stellen äußerst spärliches Pigment.

Oberarm Streckseite: Schwach pigmentiert. Große Strecken der Epidermis sind frei von Pigment, stellenweise spärlich, nur ganz vereinzelt reichliches Pigment.

Kutis: kein Pigment nachweisbar.

Leiche III: 30 Jahre alt, brünett, weiblich.

Oberarm Beugseite: Epidermis: sehr schwach pigmentiert. An ganz vereinzelten Stellen Spuren von Pigment; in der Kutis kein Pigment nachweisbar.

Oberarm Streckseite: Epidermis: mäßig stark pigmentiert. Stellenweise spärliches, an anderen Stellen ziemlich reichliches Pigment.

Kutis: nur an ganz vereinzelten Stellen äußerst spärliches Pigment.

Leiche IV: 36 Jahre alt, brünett, weiblich.

Oberarm, Beug- und Streckseite: Epidermis und Kutis: pigmentfrei.

Leiche V: 54 Jahre alt, blond, männlich.

Oberarm, Beugseite: pigmentfrei.

Oberarm, Streckseite: In der Epidermis nur an ganz vereinzelten Stellen sehr spärliches Pigment; in der Kutis kein Pigment.

Vergleichen wir, unter Hinweglassung der Pigmentverhältnisse der blonden Leiche V, die der brünetten Personen, so fand Breul einmal Beuge- und Streckseite vollkommen frei, einmal „schwach pigmentiert", einmal „mäßig stark pigmentiert" und einmal „sehr schwach pigmentiert"; die Streckseite einmal „sehr schwach pigmentiert", einmal „schwach pigmentiert" und einmal „mäßig stark pigmentiert".

Bei den Patienten, mit denen ich meine Versuche anstellte, war die Haut an der Innen- resp. Außenseite des Oberarmes makroskopisch blaß. Mikroskopisch zeigte sie bei Exzision nicht belichteter Stellen in einzelnen Fällen Pigment in der basalen Zellreihe.

Ich bestrahlte nun 1 bis 2 Stunden lang mit fest angelegtem, resp. aufgebundenem Druckglas. Unmittelbar nach der Bestrahlung exzidierte ich ohne Anwendung von Chloräthyl und fixierte und härtete das bestrahlte Hautstückchen in absolutem Alkohol. Bei diesen Versuchen ergab sich, daß schon makroskopisch die blasse Hautstelle unmittelbar nach der Bestrahlung leicht gebräunt oder in besonders günstigen Fällen bei zweistündiger Bestrahlung dunkelbraun geworden war. Ich bemerke hier ausdrücklich, daß dieser Versuch nicht bei allen Patienten in gleicher Weise gelang, und daß man sich nur solcher Personen dazu bedienen darf, deren Neigung zur Pigmentbildung ausgesprochen deutlich ist.

Mikroskopisch ergab sich, daß nicht nur die basalen Zellen mit Pigment angefüllt waren, sondern auch die oberen Zellagen bis zum Stratum corneum hin. Die Kutis war bei diesen Versuchen entweder völlig frei von pigmentführenden Zellen, oder sie waren in einigen Fällen äußerst spärlich vorhanden. Die Tatsache nun der energischen und schnellen Pigmentbildung bei vollkommenem Wegdrucke des Blutes und die Tatsache des gänzlichen Fehlens sogenannter Melanoblasten führten uns zu dem Schluß, daß die chemischen Strahlen das Pigment aus den Oberhautzellen selbst bilden, daß das Pigment also nicht in die Epidermis eingeschleppt ist und zu seiner Entstehung auch nicht des Blutfarbstoffes bedarf.

b) Belichtung von Narben.

Wie bereits früher mitgeteilt wurde, steht Ehrmann auf dem Standpunkt, daß das atrophische Narbenepithel nicht zur Pigmentbildung fähig sei. Man findet nach seinen Angaben die Melanoblasten zum größten Teil in der Kutis und in der Epidermis und zwar in ersterer ausschließlich im Papillarkörper. Aus diesem Grunde werden bei Zerstörung des Papillarkörpers pigmentlose Narben auch bei Negern und brünetten Individuen gebildet. Auch Unna hält es für ausgeschlossen und undenkbar, daß das atrophische Narbenepithel des Weißen Pigment bilden kann.

Hier will ich zunächst eine Beobachtung anführen, die ich zwei Jahre hindurch an demselben Individuum machte. Mein Patient war ein junger Mann, der als Segler während des Segelns die Arme bis zur Schulter entblößt trug. Es stellte sich bei ihm in jedem Sommer eine intensive Pigmentierung ein, die sich jedoch nicht nur auf die normale Haut erstreckte, sondern auch auf die sehr tiefen Pockennarben und auf eine andere, von einer Verletzung herrührende, atrophische, weiße Narbe. In dem folgenden Winter blaßte die normale Haut und die

Narbe vollständig ab; im nächsten Sommer wiederholte sich dasselbe Bild.

Um nun zu beweisen, daß die Epithelzellen der Narbe zur Pigmentbildung fähig sind, wählte ich eine fast blasse, atrophische Narbe von Pfenniggröße am Oberarm eines brünetten Individuums und bestrahlte sie $1^1/_2$ Stunden lang mit der Finsenlampe. Unmittelbar nach der Sitzung war die Narbe leicht gebräunt und wurde sofort exzidiert. In einzelnen Fällen konnte ich mit der Finsenlampe unmittelbar nach der Bestrahlung keine dunklere Verfärbung erzielen, da ja die Fähigkeit zur Pigmentbildung individuellen Schwankungen unterliegt, und das Narbenepithel anscheinend schwerer, als die normale Haut zur Pigmentierung zu bringen ist. In solchen Fällen pflegt gewöhnlich die Pigmentbildung nach 1 bis 2 Tagen deutlich hervorzutreten.

Mikroskopisch fand ich in den exzidierten Narben in der **Kutis keine Spur von Pigment,** dagegen war das Epithel nicht nur in der basalen Schicht, sondern auch in den höheren Zellagen tief dunkel pigmentiert. Nirgends, weder in der Kutis, noch in der Epidermis, fand sich auch nur eine einzige Zelle, die man als eine Chromatophore oder einen Melanoblasten im Sinne Ehrmanns hätte bezeichnen können.

c) Sonnenbelichtungsversuche.

Hellmich hat auf meine Veranlassung die Versuche Grunds nachgeprüft und bis in alle Einzelheiten bestätigt gefunden. Er rasierte nach dem Vorgehen von Grund dunklen Kaninchen die Haare ab und stellte fest, daß die rasierte Haut, mit Ausnahme weniger zirkumskripter Stellen, völlig pigmentfrei war. Auch Grund fand bei einzelnen Tieren überhaupt kein Pigment in der gesamten Epidermis. Da, wo es gefunden wurde, war es so spärlich, daß es für die Versuche nicht weiter in Frage kam. Nach der Belichtung traten nun sehr auffällige Veränderungen ein. Einige Tage nach ihrem Beginn fingen die Bezirke, auf denen die Haare gestanden hatten, an, einen leichten grauen Ton anzunehmen, der rasch intensiver wurde und in wenigen Tagen in tiefes Grau oder Braun überging. Der Höhepunkt wurde in 10 bis 12 Tagen erreicht.

Noch ehe makroskopisch eine dunklere Färbung bemerkbar war, ließ sich mikroskopisch ungefähr vom vierten Tage an die erste Pigmentbildung nachweisen, deren Sitz die tiefsten Zellagen der Epidermis waren. Dabei war es auffallend, daß entweder die Pigmentkörnchen in den gewöhnlichen Epithelzellen auftraten oder in Zellen, die in der Epidermis lagen und Verzweigungen erkennen ließen. Das Pigment trat also entweder in verzweigten Zellen oder in gewöhn-

lichen Epithelzellen auf. Ein zeitliches Vorhergehen der einen Pigmentanordnung vor der anderen konnte nicht nachgewiesen werden, ebensowenig eine Abhängigkeit der einen von der anderen; es fanden sich Bezirke, in denen das Pigment nur in gewöhnlichen Epidermiszellen auftrat oder solche, in denen nur Chromatophoren zu sehen waren. In den folgenden Tagen trat eine rapide Vermehrung des Epidermispigments ein, das die beiden Zelllagen, aus denen die Epidermis besteht, vollkommen einnahm. Die Kutis blieb pigmentfrei und enthielt vom ersten Tage ab keinerlei pigmentführende Zellen.

Bezüglich dieses Versuches müssen wir uns ebenfalls der Deutung Grunds anschließen: Da die mit Pigment beladene Zufuhrstraße in der Kutis fehlt, kann das Epidermispigment nicht aus der Kutis stammen, sondern ist in der Epidermis selbst entstanden.

d) Der Pigmentierungsvorgang bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung.

Bekanntlich hat die Bestrahlung mit der Finsenlampe bei gesunden Menschen eine lang anhaltende und nur auf die bestrahlte Haut beschränkte und nach dem Grade der individuellen Pigmentbildungsfähigkeit schwächer oder stärker ausgebildete Hyperpigmentierung zur Folge. Da diese hyperpigmentierten Hautstellen während ihrer Entstehung zunächst eine Zeitlang pigmentfrei sind, läßt sich an ihnen der Vorgang der Pigmentbildung gut verfolgen. Bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung tritt nun auch zunächst eine Hyperkeratose ein. Wir haben hier also eine hohe Epidermis mit großen und auseinander stehenden Zellen, so daß wir die Beziehungen der einzelnen Bestandteile der Zelle zur Pigmentbildung genau verfolgen können. Bekanntlich rufen die chemischen Strahlen eine Nekrose der Epidermis hervor, die durch eine Blase abgehoben und zur Bildung des Schorfs verwendet wird. Die neue Epidermis entsteht dadurch, daß sich die in lebhafter Teilung begriffenen Zellen von der Seite her und von den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen und Haarfollikel unter den Schorf schieben und diesen schließlich abheben. Dabei kommt es zu einer Hyperkeratose der gesamten Epidermis. Die neugebildete Epidermis ist, wie schon erwähnt, zunächst vollkommen pigmentfrei, und erst im Verlauf von einigen Tagen entwickelt sich eine Hyperpigmentierung, an der folgende Faktoren beteiligt sind:

1. Wanderzellen dringen aus der Kutis entweder als Spindelzellen oder als Leukozyten in die Epidermis ein. Nur ausnahmsweise

BOSTON MEDICAL
OCT 31 1911
LIBRARY.

sind sie mit Pigment beladen; sie liegen in den Lymphspalten und passen diesen ihre Form an. Es läßt sich jedoch kein Anhaltspunkt dafür finden, daß sie ihr Pigment an die Epidermiszellen weiter geben. In ihrer Form und in ihrem Aussehen gleichen sie völlig den Spindelzellen der Kutis, oder sie zeigen die Formen wandernder Leukozyten.

2. Es treten verzweigte Zellen, sogenannte Melanoblasten oder Chromatophoren, auf, deren Entwicklung aus Epidermiszellen durch eine Reihe von Übergangsbildern bewiesen wird. Es entsteht gewöhnlich um die einzelnen Zellen der basalen oder höheren Zelllagen eine helle Zone; das Protoplasma verbreitert sich, zeigt distinkte Pigmentkörnchen und feine Ausläufer. Allmählich werden die Fortsätze größer und ausgedehnter. Spinngewebsartig schlängeln sie sich schließlich um die benachbarten Epithelzellen, erstrecken sich teils bis zu den obersten Lagen der Epidermis, teils bis in die Kutis hinein. Ihre Länge übertrifft die Länge der basalen Zellen um das ein- bis fünfzehnfache (Tafel VI, Fig. 266, 271—274).
3. Es gibt große Strecken, in denen weder verzweigte Zellen, noch Bindegewebszellen zu finden sind und in denen unter den später näher zu beschreibenden Veränderungen der Zelle eine Pigmentierung des Protoplasmas sichtbar wird, ohne daß in der Nähe eine Spindelzelle oder der Fortsatz eines Melanoblasten zu sehen ist.

In der Kutis finden sich einzelne pigmentierte Bindegewebszellen. Eine stärkere Pigmentbildung war nicht nachweisbar.

e) Embryonale Haut.

Ich habe Embryonen von Katzen, Schweinen und Kaninchen untersucht und konnte feststellen, daß die Pigmentbildung sowohl in der Haut, als in den Haaren ohne irgendeine Beteiligung von Elementen der Kutis stattfand. Entweder traten zunächst einige Zellen der basalen Schicht dadurch hervor, daß sie verzweigte Ausläufer in die Umgebung entsandten, während die Kutis vollkommen pigmentfrei war, oder es waren auf weiten Strecken keine sogenannten Chromatophoren zu sehen, und die einzelne Epidermiszelle zeigte eine allmählich zunehmende Pigmentierung ihres Protoplasmas. In der Kutis fand sich überhaupt keine Spur von Pigment.

f) Bildung des Pigments in der schwarzen Feder der Taube.

Zum Studium der Pigmentierung der Oberhautgebilde eignet sich auch vorzüglich die Taubenfeder, da sie sich in einem sehr kurzen Zeitraum

wieder regeneriert und pigmentiert. Zum Verständnis dieser Verhältnisse ist eine kurze anatomische Beschreibung der Feder notwendig.

Die Feder ist ein flaches, bilateral gebautes Organ, an dem man eine ventrale, dem Körper zugewandte und eine dorsale Fläche unterscheidet. Der mittlere Teil bildet den langgestreckten Kiel; an dem oberen Teil des Kiels, dem Schaft, sitzen zu beiden Seiten schräg aufsteigende Hornstrahlen, die Federstrahlen, die ihrerseits wieder je zwei Reihen dicht aufeinander folgende Nebenstrahlen tragen. Der untere Teil des Kiels, der keine Strahlen aufweist, ist die Spule. Sie ist hohl und enthält in ihrem Innern die aus den Hornlamellen zusammengesetzte Federseele. Die Spule hat nun auch bei stark pigmentierten Federn kein Pigment. An ihrem Ende trägt sie eine kleine Höhlung, in der die Federpapille liegt. Diese ist ein Organ von knopfförmiger Gestalt. Das benachbarte Gewebe ist die Federpulpa. Die Regeneration der Taubenfeder findet hauptsächlich vor dem mit hohem Epithel bekleideten Halse der Papille statt.

Als Versuchstiere dienten mir mehrere schwarze Tauben, denen die Kopf-, Nacken- und Halsfedern ausgezogen wurden. Beim Ausziehen wurde absichtlich etwas Kraft aufgewendet, um eine Blutung zu erzielen und bei dieser Gelegenheit das Schicksal des ausgetretenen Hämoglobins zu studieren. Es wurde täglich exzidiert und die Stücke in Alkohol fixiert und gehärtet.

Dabei ergab sich, daß etwa vom dritten Tage ab einzelne Pigmentzellen in der epithelialen Keimschicht auftraten, die unregelmäßige Konturen besaßen und sich zwischen die benachbarten Zellen hineinschoben. Am vierten Tage war dieser Befund etwas häufiger. Es zeigten sich wieder um diese Zeit ausgedehnte Strecken, an denen das Pigment in Form feinster Stäbchen und Körnchen in den Epidermiszellen auftrat, ohne daß eine verzweigte Zelle in der Nähe zu sehen gewesen wäre. Die Kutis war bei diesen Versuchen völlig frei von pigmentführenden Zellen. Die Veränderung, die wir im ausgetretenen Blutfarbstoff beobachteten, wird in einem anderen Kapitel beschrieben werden. Vom fünften Tage an war das Pigment bereits so stark vermehrt, daß die Bilder undeutlich wurden und keinen Anhaltspunkt für die weitere Bildung des Pigments ergaben. Bis zu diesem Tage konnten wir keine Pigmentzellen in der Kutis finden. Die Pigmentierung war also eine rein im Epithel entstandene und zeigte sich in folgenden Formen:

1. Entweder traten verzweigte Zellen in der Epidermis auf, oder es war
2. eine Pigmentbildung im Protoplasma der Zellen zu beobachten, ohne daß in der Nähe eine Chromatophore oder ein Fortsatz einer solchen zu bemerken gewesen wäre. Die Pulpa war bei diesen Versuchen völlig frei von Pigment führenden Zellen.

g) Regeneration epilierter Haare.

Epilationsversuche habe ich gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Hellmich an den Haaren von Kaninchen ausgeführt und bei der Neubildung des Haares das Pigment nur in der Matrix auftreten sehen, während sich die Papillen stets als pigmentfrei erwiesen.

h) Über Pigmentbildung in überlebender Haut.

Die Frage von der Lebensfähigkeit vom Körper losgelöster Gewebe ist in den letzten Jahren durch die Arbeit von Grawitz wieder in Fluß gekommen. Untersuchungen an überlebender Haut sind systematisch hauptsächlich von Wentscher angestellt worden. Als Untersuchungsobjekte dienten ihm ausschließlich Thierschsche Läppchen, die, lebenden Menschen entnommen, nur auf lebende Menschen wieder verpflanzt wurden. Es gelang ihm, Hautstückchen zur Anheilung zu bringen, die 20 Tage lang trocken konserviert und 2 Tage lang in Kochsalzlösung aufgeweicht waren.

Enderlen, der die Versuche Wentschers, allerdings nicht in derselben Anordnung, nachprüfte, gelang eine Anheilung nach viertägiger Aufbewahrung. Weit überraschendere Resultate hatte Ljunggreen. Ihm gelang die Aufpfropfung noch nach vierwöchiger Aufbewahrung eines Hautstückchens in Aszitesflüssigkeit.

Aus diesen Untersuchungen geht ohne weiteres hervor, daß die von ihrem Mutterboden losgelöste Epidermis längere Zeit ihre vitalen Eigenschaften behält. Es erschien mir nun für unsere Frage von besonderer Wichtigkeit, festzustellen, ob auch in überlebender Haut eine Neuproduktion von Pigment möglich ist.

Um diese Frage zu entscheiden, wählte ich zunächst die schon vorher von mir beschriebene Methode, die Pigmentbildung durch Belichtung der Haut mit einer künstlichen, an chemischen Strahlen reichen Lichtquelle anzuregen. Ich bediente mich hierzu nicht, wie früher, der Finsenlampe, sondern der Kromayerschen Quarzlampe. Durch Operation gewonnenes Hautmaterial wurde in einer sterilen Petrischale ausgebreitet und in einer Entfernung von 3 cm eine Stunde lang dem weißen Licht der Quarzlampe ausgesetzt. Um eine Austrocknung der oberflächlichen Hautschichten zu verhindern, wurden häufig die belichteten Stellen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtet. Zur Kontrolle wurde ein Teil des Hautstückchens mit schwarzem Papier abgedeckt und so der Lichtwirkung entzogen.

Bei vier von meinen Versuchen kam es, trotz aller Vorsichtsmaßregeln, zu einer Austrocknung der oberflächlichen Hautschichten; nur in

einem einzigen Fall ergab sich unmittelbar nach der Belichtung eine deutliche Braunfärbung der belichteten Stelle, während die mit Papier bedeckten Stellen unverändert weiß blieben. Die mikroskopische Untersuchung ergab an den belichteten Stellen eine deutliche Vermehrung des Pigments gegenüber den abgedeckten Stellen.

Mehr durch einen Zufall, als durch die vorgefaßte Idee einer solchen Möglichkeit bin ich nun zu einer Versuchsanordnung gekommen, die in überzeugender und eklatanter Weise eine intensive Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut zur Folge hat. Als ich damit beschäftigt war, die unter E. Albrechts Leitung von Claribel Cone angestellten Versuche über die Zellveränderung in der normalen und pathologischen Epidermis des Menschen zu wiederholen, nahm ich die postmortale Konservierung des Gewebes nicht in Buchnerschen Röhrchen vor, wie C. Cone, sondern in gewöhnlichen Reagenzgläsern und stellte diese nicht, wie vorgeschrieben wurde, in einen auf 37 Grad eingestellten Thermostaten, sondern in einen Paraffinschrank, dessen Temperatur auf 56 Grad reguliert war. Zu meiner Überraschung sah ich nun, daß die meisten so behandelten Hautstückchen sich intensiv schwarz verfärbten, während die auf Eis aufbewahrten Kontrollstückchen ihre normale Farbe behielten.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Durch Operation gewonnenes Hautmaterial wurde in Gaze gelegt und in einem Reagenzgläschen so befestigt, daß es sich gerade über der Wasserfläche befand, ohne sie zu berühren. Lag das Stückchen zu hoch, so mißlang der Versuch, weil das Hautstückchen austrocknete.

Auch im Brutschrank, der auf 36 Grad eingestellt war, ließ sich eine Pigmentbildung erzielen, jedoch trat sie erst in etwa doppelt so langer Zeit auf, als im Parrafinschrank bei einer Temperatur von 56 Grad C.

Nicht alle Versuche verliefen in gleicher Weise. Am markantesten sind die Resultate mit Präputialhaut und solcher Haut, die von dunkel gefärbten Individuen herrührt. Auch hier sprachen individuelle Schwankungen außerordentlich mit.

Am geringsten war die Pigmentierung an der Haut, die durch Operation von Mammakarzinomen gewommen wurde, jedoch war sie mikroskopisch nachweisbar und besonders deshalb beweisend, weil die auf Eis gestellte Kontrollhaut gewöhnlich keine Spur von Pigmentkörnchen aufwies.

Die Verfärbung der Hautstücke beruhte nicht auf Oxydation und Reduktionsvorgängen der Hornschicht, da ja nicht die Hornschicht, sondern die Zelle gefärbt war, sie konnte auch nicht allein auf Fett oder fettähnlichen Stoffen beruhen, da sie alkohol-, xylol- und

ätherbeständig war. Der neugebildete Farbstoff erwies sich vielmehr als echtes Melanin, da er sich chemischen Reagentien gegenüber (Wasserstoffsuperoxyd, Osmiumsäure, Schwefelsäure usw). wie dieses verhielt. Da wir hier nur die Tatsache der Pigmentbildung in überlebender Haut beweisen wollen, werden wir auf die Bedeutung dieses Phänomens im zweiten Teil der Arbeit noch einmal zurückkommen.

i) Über die Natur der verzweigten Zellen in der Epidermis.

Aus der soeben gegebenen Darstellung geht hervor, daß häufig in der Epidermis pigmentierter Haut verzweigte Zellen vorkommen, über deren Natur von jeher die Meinungen der Autoren auseinander gegangen sind. Um ihre Bedeutung drehte sich der ganze Streit der Frage nach der Entstehung des Oberhautpigments. Man nahm nämlich an, daß es epidermisfremde Gebilde seien, die aus der Kutis stammen und dazu dienen, die Pigmentübertragung auf die Epidermis zu vermitteln. Die einen meinten, es handle sich um echte Bindegewebszellen (Köl liker, Caspary, Karg), die anderen hielten sie für Wanderzellen (Riehl, Aeby, Meyerson u. a.). Ehrmann sah sie in seinen ersten Arbeiten als umgewandelte Epithelzellen an, später stellte er jedoch die Theorie auf, daß sie schon im embryonalen Leben als mesodermale Gebilde in die Epidermis einwachsen und nichts mit Epidermiszellen, Kutiszellen und Leukozyten zu tun haben. Gegenüber dieser Anschauung nahmen eine Reihe von Autoren den Standpunkt ein, daß die verzweigten Zellen der Epidermis umgewandelte Epithelzellen seien (Meyer, Kodis, Jarisch, Schwalbe, Post, Grund, Wieting und Hamdi u. a.).

Zur Entscheidung dieser Frage erscheint uns unsere Untersuchung über die Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung geeignet. Hier kommt es nämlich zu einer Abhebung der Epidermis und zu einer Neubildung derselben. In gewissen Stadien ist jedoch die neugebildete Epidermis völlig pigmentlos und weist nirgends irgend eine verzweigte Zelle auf. Beim Beginn der Regeneration gleicht also eine Epithelzelle der anderen; besonders in der basalen Reihe ist ein Unterschied zwischen den Zellen nicht zu bemerken. Es wurde nun beobachtet, daß vereinzelte Bindegewebszellen und Leukozyten zwischen den Epidermiszellen lagen und zwar innerhalb der Lymphspalten; sie sind stets als Bindegewebszellen zu erkennen. Dieser Befund ist aber durchaus kein regelmäßiger und konnte nur an der Hälfte aller Schnitte erhoben werden; in jedem Schnitt fanden sich ein bis zwei bis drei solcher Gebilde. In der anderen Hälfte der Schnitte fehlten sie vollkommen. Eine Verbindung dieser Zellen mit Epidermiszellen konnte nicht nachgewiesen

werden; für eine Umwandlung oder ein Auswachsen derselben zu jenen reich verzweigten Epidermiszellen waren keine Tatsachen zu erbringen, auch Übergangsbilder wurden nicht gefunden.

Dagegen sahen wir, daß sich in der basalen Reihe einzelne Epithelzellen aus dem Komplex der übrigen heraushoben. (Taf. VI, Fig. 271, 272). Zunächst unterschieden sie sich nur durch ihre Größe von den gewöhnlichen Epithelzellen, und zwar war ihr Protoplasma deutlich verbreitert (Fig. 271). Sonst wiesen sie keinerlei Unterschiede gegenüber den übrigen basalen Zellen auf und könnten nur als basale Zellen bezeichnet werden.

In solchen etwas vergrößerten Zellen treten nun, außer dem feinkörnigen Pigment, ganz kurze und feine Ausläufer auf (Fig. 273, 274). Indem die Ausläufer dieser Zellen größer werden und sich zwischen den übrigen Epithelzellen verzweigen, entstehen jene reich verzweigten Gebilde, die wir früher beschrieben haben.

Es fragt sich nun, ob nicht doch zwischen jenen beschriebenen Bindegewebszellen und unseren verzweigten Epidermiszellen Übergänge gefunden werden können, die es wahrscheinlich machen, daß diese aus jenen hervorgehen. Dagegen läßt sich anführen, daß die in der Epidermis liegenden Bindegewebszellen stets denen der Kutis entsprachen. Wollte man dennoch annehmen, daß sich die verzweigten Zellen aus den Bindegewebszellen entwickeln, so müßte bewiesen werden, daß das Eindringen von Bindegewebszellen in die Epidermiszellen überall da regelmäßig vorkommt, wo verzweigte Zellen in der Epidermis zur Entwicklung kommen. Das ist jedoch nicht der Fall. Bei Sonnenbelichtung von Kaninchenhaut, bei der Regeneration der Taubenfeder, bei der Pigmentierung embryonaler Haut usw. dringen überhaupt keine Bindegewebszellen in die Epidermis ein, und dennoch kommt es zu einer Entwicklung von verzweigten Zellen. In allen Fällen aber, in denen solche Bindegewebszellen in der Epidermis gefunden wurden, liegen sie eingekeilt in den Lymphspalten und lassen nur an ihrem oberen und unteren Pol einen Fortsatz erkennen, während Fortsätze von den Seiten nicht ausgehen. Ihr Zelleib ist immer nur lang und schmal. Im Gegensatz zu diesen Bindegewebszellen ist der Zellkörper der verzweigten Zellen bald rund, bald länglich. Die Fortsätze gehen von allen Seiten des Protoplasmas aus und verzweigen sich baumartig. Wenn sie nun nicht aus der Kutis stammen, so können sie nur dem Ort entstammen, an dem sie sich befinden, nämlich der Epidermis.

Wir konnten auch alle Übergänge von gewöhnlichen Epithelzellen zu den verzweigten Zellen der Epidermis auffinden, ohne daß wir die unwahrscheinliche Theorie Jarischs zu akzeptieren brauchten. Jarisch sah

nämlich an den Zellen der Ochsenkonjunktiva und der Froschlarve mit großer Konstanz Vakuolenbildung auftreten. Durch Vergrößerung derselben und ihre Eröffnung nach außen, durch das Hineinwachsen der Retezellen in die entstandenen Gewebstücke sollen die Bilder verzweigter Pigmentzellen entstehen. Im Gegensatz hierzu haben wir gefunden, daß die Bildung dieser Fortsätze durch eine Vergrößerung des Protoplasmas der Zelle erfolgt, von dem aus sich anfangs kürzere, später gröbere Fortsätze abzweigen, während die vorhandenen Vakuolen durch eine Funktion des Kerns zu erklären sind, wie wir im II. Teil dieser Arbeit zeigen werden.

Schwalbe will bei der Diskussion dieser Frage zwei Fälle auseinandergehalten wissen:

1. Es finden sich sternförmige Gebilde nur im Epithel, aber nicht im Bindegewebe.
2. Es finden sich sternförmige, pigmentierte Gebilde im Epithel und im Bindegewebe.

Zu der ersteren Kategorie rechnet Schwalbe die Fälle, die Kölliker ausführlich beschrieben und abgebildet hat. Hierher gehören die von Post an der Taubenfeder, von Grund und Hellmich an der Kaninchenhaut, von Wieting und Hamdi an der Haut neugeborener Hunde und an den Augenlidern von Katzenföten erhobenen Befunde. In allen diesen Fällen kam es zu einer Bildung des Pigments entweder in unveränderten Epidermiszellen oder in verzweigten Pigmentzellen, ohne daß in der Kutis auch nur eine Spur von Pigment auftrat oder eine Einwanderung von Pigment zur Beobachtung kam.

In allen diesen Fällen, in denen kein Pigment in der Kutis gefunden worden ist, kann auch nicht der Nachweis geliefert werden, daß die verzweigten Zellen aus der Kutis stammen. „Wollte man aber ihre Bedeutung als Wanderzellen aufrecht erhalten“, schreibt Schwalbe, „so hätte man anzunehmen, daß sie in farblosem Zustande in das Epithel eingewandert seien und dort ihr Pigment aufgenommen hätten“. Eine solche Auffassung, daß nämlich die Pigmentierung erst innerhalb des Epithels erfolgt, hält Schwalbe mit Recht für unnatürlich und gekünstelt. Sie hat ferner zur Voraussetzung, daß überall da, wo verzweigte Pigmentzellen in der Epidermis auftreten, auch „Wanderzellen“ in diese eindringen. Abgesehen davon, daß ein solcher Befund von niemand erhoben worden ist, erledigen sich auch alle diese Erwägungen durch den von uns erbrachten Nachweis, daß es Übergangsformen zwischen Epithelzellen und den verzweigten Pigmentzellen gibt.

In den Fällen, in denen sich auch verzweigte Zellen in der Kutis finden, wie bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung, ist nachgewiesen worden, daß eine Beziehung zwischen den eindringenden Spindelzellen und den verzweigten Zellen nicht besteht.

Schwalbe weist — wie vor ihm schon Unna — auf ein wichtiges Moment hin, das ist die Ablagerung von Pigmentkörnchen in den Saftbahnen, also innerhalb des Epithels in den Interzellularlücken.

Auch wir kamen nach unseren Untersuchungen zu der Überzeugung, daß Pigment in den Lymphspalten der Epithelzellen liegt, ohne in einem Zusammenhange mit einer verzweigten Pigmentzelle zu stehen (s. Taf. VI, Fig. 267). In einem anderen Kapitel werden wir zeigen, wie diese Pigmentbildung zustande kommt.

Wir wollen nun noch die Beziehungen der sogenannten Chromatophoren der Epidermis zu den Langerhansschen Zellen besprechen.

Kromayer hatte gewisse Analogien zwischen den Chromatophoren und den sogenannten Langerhansschen Zellen gefunden. Bei Gold- oder Silberimprägnierung der Epidermis erscheinen die Langerhansschen Zellen unter dem Bilde langer, verzweigter Fäden, an deren Ende sich meist ein kugeliger, mitunter auch länglich ausgezogener Körper befindet. Langerhans sah in diesen Gebilden Endorgane sensibler Nerven, Kölliker Bindegewebszellen, Merkel pigmentfreie Pigmentzellen. Rabl fand an Flächenbildern des Statr. Malpiphii Übergänge gewöhnlicher Epithelzellen zu solchen mit langen Fortsätzen und glaubt, daß einzelne, der Methode besonders zugängliche Epithelzellen den Körper der Langerhansschen Zellen darstellen, während die fortschreitende Reduktion die Fortsätze derselben liefert.

Mit Hilfe der modern gewordenen Levaditti-Methode hat man jetzt häufig Gelegenheit, die Wirkung der Silberimprägnierung auf die Epidermiszellen zu studieren. Es zeigt sich dabei, daß einzelne Epithelzellen, die meist der basalen Reihe angehören, durch die Imprägnierung mit Silbersalzen so herausgehoben werden, daß man an ihnen einen Zellkörper und Fortsätze unterscheiden kann. Die Übereinstimmung mit den sogenannten Chromatophoren ist in vielen Fällen eine außerordentlich frappante.

Zerstört man an einem solchen Präparat mit der von Dohi erwähnten Methode das Silber, so verschwinden diese Gebilde vollständig aus dem Schnitte. Es ist also zunächst bewiesen, daß nur einzelne Epithelzellen durch die Imprägnierung mit Silber einer Umwandlung zu chromatophorenähnlichen Gebilden fähig sind. Sollte es nun nicht wahrscheinlich sein, daß die alte Ansicht von Merkel richtig ist, nach der wir es hier mit „pigmentlosen Pigmentzellen“ zu tun haben? Sollten nicht nur jene Zellen das Silber reduzieren, die später Melanoblasten werden oder schon präformierte Melanoblasten sind? Und ist es denn ganz ausgeschlossen, daß diese Zellen schon Verzweigungen besitzen, die wir nur deshalb nicht sehen, weil kein Pigment in ihnen ist?

Es ist nämlich wiederholt die Ansicht ausgesprochen worden, daß sich bei der Zusammenballung der kontraktilen Pigmentzellen durchaus nicht die Pigmentzelle kontrahiert, sondern daß das Pigment nach dem Zentrum strömt.

Schon Brücke hatte in seinen klassischen Untersuchungen über den Farbenwechsel des Chamäleons geschrieben, daß die Verkürzung der pigmenthaltigen verästelten Fortsätze nur eine scheinbare sei, da das Pigment selbst in die Zellen zurücktritt, die Ausläufer aber nicht eingezogen, sondern nur entleert werden und so dem Auge entschwinden. Virchow und Lister schlossen sich dieser Ansicht an. Auch Ehrmann behauptet, daß das Pigment sich auf präformierten Bahnen bewege, und daß ohne Zweifel auch innere Saftströmungen mitwirken, da bei der Kontraktion der Pigmentzellen oft größere Pigmentklumpen in den Ausläufern zurückbleiben. Biedermann bespricht in seiner ausgezeichneten Untersuchung das alte Problem, ob die sogenannte Chromatophorenbewegung amöboider Bewegung vergleichbar sei, oder ob eine durch intrazelluläre Strömung bedingte Bewegung der Pigmentkörnchen vorliege. In dieser Beziehung konnte Biedermann es als sicher hinstellen, daß das Körnchenpigment sich auf präformierten Bahnen bewege, sei es, daß die einzelnen Körnchen in der farblosen Grundsubstanz an sich unveränderter Zellenausläufer Verlagerungen erfahren, oder daß nach Art der Pseudopodien von Rhizopoden die kontraktilen Zellfortsätze präformierte Lücken und Spalten ausfüllen, bzw. sich aus diesen zurückziehen. Es gelang Biedermann ferner, bei Hyla die Zellfortsätze der Melanoblasten im Zustande größter Kontraktion noch eine Strecke weit über die durch das Pigment markierte Grenze hinaus zu verfolgen. Immerhin läßt Biedermann die Möglichkeit offen, daß diese Erscheinung nur durch eine ungleichmäßige Bewegung verschiedener Teile des Zellplasmas bedingt sei.

Solger, Ballowitz und Zimmermann stellten wenigstens für die Fische die Tatsache sicher, daß bei der sogenannten Kontraktion der Pigmentzellen das Pigment nur nach dem Zentrum strömt, während die Ausläufer erhalten bleiben. Solger schreibt: „Fertigt man Flachschnitte durch das ganze frische Integument der Infraorbialgegend des Herings an und untersucht dann ohne Zusatzflüssigkeit mit mittelstarken oder stärkeren Systemen, so wird man an den wohl kaum je ganz fehlenden kugeligen Pigmentklumpen der „kontraktilen Pigmentzellen“ der Autoren, an den schwarzen sowohl, wie den gelben, einen feinen farblosen Strahlenkranz bemerken, der den Farbstoff umsäumt. Die einzelnen pseudopodienartigen Strahlen sind von verschiedener Länge und verschiedenem Kaliber; sie scheinen sich zu verästeln und sich dabei zu unmeßbarer Feinheit zu verjüngen.“

Ballowitz nahm die Untersuchungen Solgers wieder auf und hob hervor, daß es sich bei den scheinbaren Gestaltsveränderungen der Chromatophoren nicht um amöboide Bewegungserscheinungen der ganzen Zelle, sondern um Pigmentverlagerungen, um ein Aus- und Zurückströmen der Pigmentkörnchen in dem unverändert bleibenden Protoplasma handelt. Zimmermann bestätigt diese Befunde.

Aus dieser Darstellung ergibt sich wohl zur Genüge die Möglichkeit, daß die Verzweigungen der Chromatophoren bestehen, auch wenn Pigment in ihnen nicht vorhanden ist. Überträgt man diese Anschauungen auf die Epidermis, so wird man annehmen dürfen, daß diese einzelnen Zellen zu „Melanoblasten" präformiert sind, da es nur des Pigments bedarf, um ihre vorher nicht sichtbaren Ausläufer kenntlich zu machen. So wird es auch verständlich, daß bei der Versilberung der Epidermis immer nur einzelne Zellen als „Langerhanssche" Zellen erscheinen und daß die alte Ansicht Merkels, die Langerhansschen Zellen seien pigmentfreie Pigmentzellen, volle Beachtung verdient. Gewöhnen wir uns an die Vorstellung, daß wir in jeder Epidermis Zellen haben, die schon zu Melanoblasten präformiert sind, eigentlich schon Melanoblasten sind, deren Ausläufer jedoch nicht erkenntlich sind, weil sie kein Pigment enthalten, so werden einige Erscheinungen unserm Verständnis näher gerückt. Blaschko, Post, Grund, Hellmich, Wieting und Hamdi zeigten, daß das Pigment unter bestimmten Bedingungen in verzweigten Pigmentzellen auftritt. Diese Zellen sind Pigmentbildner *κατ' ἐξοχήν*; daher erscheinen sie, wo es zur Pigmentbildung kommt, zuerst auf der Bildfläche, täuschen epidermisfremde Zellen vor und führen zu der Annahme, daß das Epidermispigment mit Hilfe dieser Zellen aus der Kutis in die Oberhaut transportiert wird.

In meiner Arbeit: „Über den Pigmentierungsvorgang bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung" habe ich darauf hingewiesen, daß zu einem gewissen Zeitpunkt „Melanoblasten" in großer Anzahl in der Epidermis vorhanden sind, daß man aber zu einem späteren Zeitpunkt in solcher Haut keine einzige verzweigte Zelle mehr findet. (Fig. 268 der Tafel VI zeigt die Hyperpigmentierung der Epidermis nach der Finsenbestrahlung. — Das betreffende Hautstückchen wurde etwa 14 Tage später exzidiert, als das in Fig. 266 dargestellte.)

Was ist in der Zwischenzeit aus den Ausläufern geworden? Sind sie von Zellen aufgenommen, „gefressen worden", ist der Ausläufer wieder eingezogen worden, ist das Pigment in den Zellkörper zurückgeströmt? Auf alle diese Fragen können wir eine bestimmte und sichere Antwort nicht geben. Die Autoren, die annahmen, daß diese verzweigten Zellen die oberen Epidermiszellen mit Pigment zu versehen haben, schlossen,

daß die Zellausläufer von den Zellen „aufgenommen“ und „assimiliert“ worden sind. Nach unserer Auffassung gibt es kein anatomisches Bild, das sich einwandsfrei für eine solche Erklärung verwenden ließe. Seitdem wir aber wissen, daß eine Pigmentbildung möglich ist, auch ohne daß verzweigte Zellen auf der Bildfläche erscheinen, wird eine solche Annahme in hohem Grade unwahrscheinlich, und es wäre sehr wohl die Frage zu diskutieren, ob nicht, ebenso wie bei den niederen Tieren, auch beim Menschen in der Haut und zwar in der Epidermis kontraktile Pigmentzellen vorhanden sind, in denen das Pigment im Ruhezustande der Zelle nach dem Zellkörper zurückströmt und die präformierten Lücken und Ausläufer erst wieder füllt, wenn ein starker Reiz auf die Pigmentzellen einwirkt. Eine solche Erklärung würde sich zwanglos den übrigen Erscheinungen der kontraktilen Pigmentzelle einreihen, wenngleich wir auch heute noch nicht in der Lage sind, einen völlig einwandsfreien Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese zu erbringen. Was aber für die Retina gilt, dürfte auch für die demselben Keimblatt entstammende Epidermis wenigstens möglich sein. Zur Stütze einer solchen Theorie führen wir Folgendes an:

1. Der Versilberung der Haut sind nur einige wenige basale Zellen zugänglich. Es müssen also in der Haut Zellen und Lücken vorhanden sein, die eine besondere Fähigkeit zur Reduktion des Silbers besitzen.
2. Bei der Entsilberung derselben Schnitte gleicht wieder eine Epidermiszelle der andern.
3. Die Melanoblasten erscheinen in der Haut bei der Regeneration nach der Finsenbestrahlung zu einer gewissen Zeit unter dem Bilde ausgedehnter verzweigter Zellen; einige Wochen später findet man an denselben Stellen wieder gewöhnliche Epidermiszellen.
4. Belichtet man stark pigmentierte Haut mit der Finsenlampe, so findet man einzelne verzweigte Melanoblasten in der Epidermis, während die nicht künstlich belichtete, aber stark pigmentierte menschliche Haut keine Chromatophoren in der Epidermis aufweist.

Diese Beobachtungen ließen sich zwanglos in dem oben angegebenen Sinne erklären, daß wir nämlich in der Haut präformierte „Melanoblasten“ besitzen, deren Pigment im Ruhezustande in den Zellenkörper zurückgeströmt ist, so daß die Zelle als einfache pigmentierte Epidermiszelle erscheint. Erst wenn ein besonderer Reiz auf eine solche Zelle einwirkt, strömt das Pigment in die präformierten Lücken und Ausläufer ein, und so entsteht das Bild der verzweigten Chromatophore. Diese Anschauung muß leider zunächst noch eine Hypothese bleiben.

k) Ursprung und Entstehung des Kutispigments.

Daß das Kutispigment in der Kutis selbständig entsteht und gebildet wird, wurde in der ersten Epoche der Pigmentforschung nicht besonders betont, da eine solche Anschauung als selbstverständlich erschien und von allen Autoren vertreten wurde, denn die Kutis sollte ja der Mutterboden sein und die Quelle, aus der das Pigment beständig in die Epidermis fließt.

A priori ist es nicht verständlich, warum man der Kutis überhaupt die Fähigkeit zur Pigmentbildung abstreitet. Trotzdem ist das wiederholt geschehen. Einige Autoren (Kodis, Post, Rabl) wollten das Auftreten von Pigment in der Kutis dadurch erklären, daß es erst sekundär aus der Epidermis in die Kutis transportiert worden sei. Einseitige Verfechter dieser Theorie sind Wieting und Hamdi, die nur der Epidermis die Fähigkeit zur Pigmentbildung zuerkennen und annehmen, daß das Pigment in der Kutis durch Auswanderung amöboid beweglicher, verzweigter Zellen zustande kommt. Daß eine solche Auffassung nicht richtig sein kann, ergibt sich aus folgender Darlegung.

Wenn Pigment aus der Epidermis in die Kutis gelangt, dann wäre es möglich, daß, der Annahme von Rabl entsprechend, Wanderzellen pigmentlos in die Epidermis eindringen, sich in ihr mit Pigment beladen und dann wieder die Epidermis verlassen. Gegen diesen Vorgang spricht der von Breul festgestellte Modus der Verteilung des Pigments in der Haut des ganzen Körpers. Er fand nämlich bei der Untersuchung von 5 Leichen einen innerhalb sehr weiter Grenzen schwankenden Pigmentgehalt der obersten Lagen der Kutis und eine sehr weit gehende Unabhängigkeit des Pigmentgehalts der Epidermis einerseits, der Kutis andererseits. An vielen Stellen konnte Breul, trotz aufmerksamster Durchmusterung, bei starker Vergrößerung keine Spur von Pigment in der Kutis nachweisen oder nur ganz spärliche Pigmentkörnchen. An anderen Stellen war dagegen die Kutis reichlich pigmentiert. Diesen Beobachtungen legt Breul zwar kein entscheidendes Gewicht bei, denn es wäre nach ihm möglich, daß da, wo in der Epidermis kein Pigment vorhanden und die Kutis sehr stark pigmentiert ist, alles Pigment aus der Epidermis in die Kutis gewandert ist, und daß da, wo der Pigmentgehalt spärlich ist, der Abfluß des Pigments gerade erst begonnen hat. Wäre das aber der Fall, dann hätte doch Breul an den vielen von ihm untersuchten Körperstellen eine Wechselwirkung zwischen dem Pigment der Epidermis und dem der Kutis auffinden müssen in dem Sinne, daß entweder Wanderzellen oder die Fortsätze von Pigmentzellen den Austausch vermittelten; aber Breul schreibt ausdrücklich (pag. 3), daß die bei Tieren so häufig beschriebenen verästelten Zellen in der menschlichen Epidermis weder bei weißen, noch bei

anderen Stämmen vorkommen, und jeder, der pigmentierte Haut untersucht hat, weiß, daß verzweigte Zellen in der Epidermis nur in Ausnahmefällen, nicht aber in der vollkommen normalen Epidermis zu finden sind. Da eine solche Voraussetzung nicht erfüllt ist, erledigt sich auch die angeführte Theorie Wietings und Hamdis, die annehmen, daß amöboide, aber in toto bewegliche Melanoblasten Pigment in die Kutis transportieren. Daß man Wanderzellen in gesunder Haut des Menschen in solcher Masse findet, daß sie den Pigmenttransport aus der Epidermis in die Kutis übernehmen könnten, ist wohl von niemand behauptet worden. Es wäre auch absolut unverständlich, daß diese Wanderzellen nur an diejenigen Stellen des Körpers wandern sollen, an denen sich Pigment in der Kutis befindet, während sie gerade alle Stellen frei lassen, an denen man in der Kutis kein Pigment findet. Alle diese Überlegungen sind aber eigentlich überflüssig, denn es gibt einen wirklichen Beweis für die autochthone Entstehung des Kutispigments. Er wird von Schwalbe in seiner erwähnten und bekannten Arbeit an einem klassischen Beispiel geliefert. An der dauernd farblosen und weißhaarigen Haut der Volarseite des Vorderarms von Cercopithecus mona findet man ein vollständig farbloses Kolbenhaar und eine vollständig farblose Epidermis. Auch die oberflächlichen Schichten der Kutis enthalten kein Pigment. Dagegen befinden sich zahlreich verästelte, braun pigmentierte Bindegewebszellen in den tieferen Lagen der Kutis. Hier treten also Pigmentzellen der Kutis auf, ohne daß die Epidermis jemals während des ganzen Lebens pigmentiert ist, also kann hier das Pigment nicht aus der Epidermis stammen. Schwalbe berichtet ferner, daß die Kutis des Schwanzes die einzige Stelle beim Hermelin ist, in welcher pigmentierte Bindegewebszellen gruppenweise vorkommen, während die oberflächlichen Lagen der Kutis und die Epidermis zu allen Zeiten pigmentlos bleiben. Diese beiden Fälle beweisen schlagend die Möglichkeit einer autogenen Entstehung des Kutispigments. In den angeführten Fällen kann das Pigment nicht aus der Epidermis stammen. Daß es aber ganz allgemein in der Kutis selbst gebildet wird, soll im II. Teil dieser Arbeit bewiesen werden, in dem auch die Beziehungen des Haemoglobins und der Mastzellengranulation zum Pigment der Kutis ausführlicher besprochen werden sollen. Hier wollen wir nur noch darauf hinweisen, daß auch in der Kutis die pigmentierten Spindelzellen Ausläufer aufweisen.

Wir haben also, wenn wir die Ehrmannsche Bezeichnung dieser Gebilde als „Melanoblasten“ beibehalten wollen, zwischen epithelialen Melanoblasten und Kutis-Melanoblasten zu unterscheiden.

Zusammenfassung.

Legen wir uns nun die Frage vor, ob das Pigment in der Oberhaut selbst entsteht oder ihr aus der Kutis zugeführt wird, so glauben wir, uns auf Grund unseres Materials entschieden auf die Seite derer stellen zu müssen, die der Oberhaut die Fähigkeit zur Pigmentbildung zuerkennen. Welche Gründe waren es denn, die die Autoren zu der Annahme führten, daß das Epidermispigment aus der Kutis stamme?

Die Quelle jeglichen Pigments sollte im Blutfarbstoff gesucht werden, der aus den Gefäßen in Zellen übertritt und mit Hilfe von Zelltätigkeit in Pigment umgewandelt wird. Nach der Ansicht der einen (Kölliker, Aeby, Halpern, Karg) sollten nun entweder diese mit Pigment beladenen Zellen, über deren Natur als Leukozyten oder Bindegewebszellen eine Einigung nicht erzielt werden konnte, in die Epidermis eindringen und ihr Pigment an die Epidermiszellen weiter geben, oder das in den Kutiszellen gebildete Pigment sollte, nach den Vorstellungen Ehrmanns, auf präformierten Wegen in die Epidermis eindringen, hier von den verzweigten Zellen der basalen Reihe aufgenommen und an die Epithelzellen weiter gegeben werden.

Die einzelnen Etappen dieser Vorgänge sollen also folgende sein:

1. Aufnahme von Blutfarbstoff in die Zellen der Kutis.
2. Umwandlung des Blutfarbstoffes in den Zellen zum melanotischen Pigment.
3. Eindringen der mit Pigment beladenen Zellen in die Epidermis oder, nach der Ehrmannschen Annahme, Einströmen des Pigments in die basalen verzweigten Zellen der Epidermis.
4. Überführung des Pigments aus den basalen verzweigten Epidermiszellen in die obere Lage der Epithelzellen dadurch, daß die Zellausläufer „gefressen“, assimiliert werden.

Als eine wesentliche Stütze dieser Theorie sind zwei Punkte angenommen worden:

1. Die in der basalen Reihe der Epithelzellen, gelegentlich auch in den höheren Lagen, vorkommenden verzweigten Pigmentzellen, die teils als aus der Kutis stammende Leukozyten, teils als Bindegewebszellen, teils als dem Mesenchym angehörige, schon in embryonaler Zeit in die Epidermis eingewachsene Gebilde aufgefaßt worden sind. Sie sollen die Träger des Pigments sein, und ohne ihre Anwesenheit sollte eine Pigmentbildung nicht denkbar sein.
2. Die Transplantationsversuche Kargs. Karg transplantierte die Haut eines Weißen auf einen Schwarzen. Das eingeheilte Hautstückchen wurde schwarz und zwar dadurch, daß pigmentierte Wander-

zellen in die Epidermis eindrangen und dieser das in der Kutis entstandene Pigment zuführten.

Die Annahme einer Pigmentübertragung in die Epidermis setzt also zunächst die Notwendigkeit voraus, daß verzweigte Pigmentzellen an der Koriumepidermisgrenze und in der Kutis vorhanden sind, die die Pigmentübertragung auf die Epidermis vermitteln. Diese Annahme kann wohl endgültig dadurch widerlegt werden, daß in einer großen Reihe von Fällen Pigment in der Epidermis und in ihren Anhängen gebildet wird, ohne daß verzweigte Zellen entweder an der Koriumepidermisgrenze oder in der Kutis oder an beiden Lokalisationen gleichzeitig vorkommen. Einige Beispiele mögen dies erläutern:

1. An der Conjunktiva bulbi des Ochsen konstatierte Jarisch in ganzen Schnittserien, daß sehr häufig homogene, kugelige, tropfenförmige, das auffallende Licht stark brechende und glänzendere Gebilde vorhanden waren, die in ihrem Farbenton der Farbe des Pigments in den Retezellen entsprachen. Hier trat also Pigment ohne Mitwirkung verzweigter Zellen auf.
2. Bezüglich des Haarpigments konstatierte Jarisch, daß die Haarpapillen bei den Schnurr- und Körperhaaren der Katze, in Schnurr- und Körperhaaren und in Cilien der Waldmaus, und in den Schnurrhaaren der Hausmaus ausnahmslos pigmentfrei waren.
3. An Flachschnitten des Schwanzes von Tritonlarven wies Jarisch Pigment nach, ohne daß gleichzeitig verzweigte Zellen an den betreffenden Stellen auftraten.
4. Schwalbe kam in seiner bekannten Untersuchung über den Farbenwechsel winterweißer Tiere zu dem Resultat, daß das Pigment, das in den Rückenhaaren des Hermelins beohachtet wurde, ein rein epitheliales ist und nicht durch pigmentierte Wanderzellen aus den umliegenden Geweben zugeführt wird. Es stellte sich heraus, daß zu keiner Zeit des Jahres die Kutis oder das Bindegewebe, ebenso wenig wie die Haarpapillen und bindegewebigen Haarbälge Pigment enthielten.
5. Rosenstad stellte an Schnittserien fest, daß die Epidermiszellen, ebenso wie die Bindegewebszellen selbständig und unabhängig voneinander Pigment bilden können.
6. Devant fand, daß bei Aplysia zeitlebens Pigment nur in der Epidermis vorkommt.
7. Grund und Hellmich wiesen nach, daß bei Sonnenbelichtung von Kaninchenhaut die gesamte Epidermis eine intensive Pigmentierung zeigte, ohne daß Pigment in der Kutis vorhanden war.

8. Wieting und Hamdi fanden in embryonaler Haut dieselben Verhältnisse.
9. Ich selbst habe bei Belichtung menschlicher Haut mit der Finsenlampe konstatiert, daß es zu einer intensiven Pigmentbildung kommt, ohne daß während dieses Vorganges ein einziger Melanoblast in der Epidermis oder in der Kutis aufzutreten braucht. Auch bei Belichtung von Narben, die ja nach Ehrmann pigmentlos bleiben müssen, weil die Bildner des Pigments, die Melanoblasten, zerstört sind, kommt es bei der Belichtung zu einer intensiven Pigmentbildung.

Aus diesen Angaben geht ohne weiteres hervor, daß eine Pigmentbildung möglich ist, ohne daß an den Orten der Pigmentbildung Melanoblasten in der Epidermis oder in der Kutis aufzutreten brauchen. Daraus kann man mit voller Sicherheit schließen, daß die verzweigten Zellen der Epidermis und Kutis zum Zustandekommen des Epidermispigments nicht notwendig sind.

An den Objekten aber, an denen sie zur Beobachtung kommen, (embryonale Haut, Sonnenbelichtungsversuche an Kaninchen usw.) sind sie als besonders mit der Pigmentbildung begabte Zellen aufzufassen, nicht aber als Übermittler des Pigments für die oberen Epidermiszellen, denn in denselben Objekten fehlen sie auf weiten Strecken, und es kommt dennoch zu einer intensiven Pigmentbildung.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß durch den Nachweis, daß die Pigmentbildung in der Epidermis, unabhängig von verzweigten Zellen in der Epidermis und der Kutis, möglich ist, der Übertragungstheorie und dem Melanoblastengebäude das Fundament abgetragen ist. Wir werden im zweiten Teil unserer Arbeit zeigen, in welcher Weise die Pigmentbildung von statten geht.

Stehen nun aber die in die Epidermis eindringenden Kutiszellen, gleichgültig ob sie mit Pigment beladen sind oder nicht, in einer Beziehung zum Epidermispigment? Auch diese Frage muß entschieden verneint werden. Wäre das Gegenteil der Fall, dann müßte der Nachweis ihres regelmäßigen Vorkommens bei der Pigmentbildung erbracht werden. Das ist aber nie geschehen und auch unmöglich, da solche Gebilde nur ausnahmsweise in einer normalen Epidermis zur Beobachtung kommen. Allen Zellen, die also pigmentbeladen oder pigmentlos aus der Kutis in die Epidermis einwandern oder ihre Ausläufer in die Epidermis senden (Tafel VI, Fig. 276), kommt nur eine sekundäre Bedeutung zu. Wie ein Leukozyt oder eine Mastzelle die Epidermis durchwandert, wenn irgend ein pathologischer oder normaler Reiz auf die Haut ausgeübt wird, so kann auch einmal eine Pigmentzelle aus der Kutis in die Epidermis eindringen oder ihre Ausläufer zwischen die Epidermiszellen senden. Das post hoc ergo propter hoc hat nirgend so verwirrend gewirkt,

wie in der Auffassung dieser Frage. Da durch die angeführten Beispiele bewiesen ist, daß die Pigmentbildung in der Epidermis ohne Melanoblasten und ohne Beteiligung der Kutis möglich ist, ist nach unserer Überzeugung ein- für allemal die Unabhängigkeit des Epidermispigments vom Pigment der Kutis erwiesen. Schließlich erinnern wir hier noch an unsere Versuche der Pigmentbildung in überlebender Haut. Hier ist ja die Blutbahn ausgeschaltet, die Quelle, aus der das Epidermispigment gebildet werden soll, abgeschnitten, also das Material verloren gegangen, das aus den Kutiszellen zu Melanin verarbeitet werden sollte. Und dennoch kommt es zu einer intensiven Pigmentbildung in der Epidermis. Wo bleibt da die Aufgabe der Wanderzelle, oder wie soll hier das Pigment nach der Annahme Ehrmanns auf vorgebildeten Bahnen in die Epidermis einfließen? (Über die Rolle des Hämoglobins bei diesem Versuch siehe pag. 100). *)

Für eine wesentliche Unterstützung der Übertragungstheorie wurden auch die Kargschen Transplantationsversuche angesehen. Wenn Karg die Haut eines Weißen auf einen Neger übertrug, so wurde diese weiße Haut schwarz, nach der Angabe Kargs dadurch, daß Wanderzellen aus der Kutis in die Epidermis eindrangen und diese mit Pigment versorgten. Wenn man die Abbildungen Kargs mit meiner Darstellung der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung vergleicht (siehe Tafel VI, Fig. 266), so fällt sogleich die Ähnlichkeit der Bilder auf. Was Karg als Wanderzellen ansieht, sind die verzweigten Epithelzellen an der Koriumepidermisgrenze. Es ist nun durch eine große Reihe von Untersuchungen nachgewiesen worden, daß bei der Transplantation von Hautstückchen auf eine Wundfläche die Regeneration nur von den basalen Zellen des transplantierten Hautstückchens und von den in der Wunde zurückgebliebenen epithelialen Anhängen, von Schweißdrüsen, Haarfollikeln usw., ausgeht, während die Epidermiszellen der oberen Reihen ganz zur Abstoßung kommen. Man darf also nicht annehmen, wie Karg es tut, daß das transplantierte Hautstückchen in seiner vollen Ausdehnung erhalten bleibt, und nunmehr von unten Pigmentzellen in die Epidermiszellen eindringen und sie mit Pigment versorgen. Bei den Kargschen Versuchen konnten höchstens die basalen Zellen die Regeneration der neuen Epidermis veranlassen. Sie würden ein pigmentfreies Epithel produzieren, wenn nicht gleichzeitig die Epithelzellen aller Drüsenschläuche und Haare die Pigmentierung besorgen würden. Es würde

*) Wie weitere Versuche ergeben haben, tritt das pag. 53 geschilderte Phänomen auch bei Temperaturen über 56° C. ein, bei denen die Eiweißkörper der Zelle geronnen sind, eine „Assimilation" oder ein Transport oder eine Bewegung ganzer Zellen unmöglich, also auch jede Übertragung von Pigment aus der Kutis in die Epidermis ausgeschlossen ist.

dann also bei der Regeneration zu einer Wucherung des neu aufgebrachten und des alten Epithels kommen, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß in einem solchen Fall das schwarze Epithel das weiße überwuchert, weil es auf einem adäquaten Mutterboden gebildet ist. In Wirklichkeit dürften aber die Verhältnisse einfacher liegen. Schwalbe hat nämlich darauf hingewiesen, daß, nach Kargs eigenen Angaben, das transplantierte Hautstückchen durch das Muttergewebe ersetzt worden ist. Ist diese Auffassung richtig, dann müssen wir zu denselben Bildern kommen, wie bei der Regeneration nach der Finsenbestrahlung, nämlich zu einer anfangs pigmentfreien Epidermis, in die die verzweigten Zellen nicht etwa einwandern, sondern in der sie, wie vorher geschildert wurde, aus den anderen Epithelzellen entstehen. Auch die Überpflanzung von Negerhaut auf einen Weißen und deren Hellwerden dürfte in derselben Weise aufzufassen sein. So ist es zu erklären, daß andere Untersucher, die ähnliche Versuche anstellten, (Loeb u. a.) gerade zu dem entgegengesetzten Resultat kamen wie Karg, daß nämlich das neu entstandene Epidermispigment ein Produkt der Epidermis selbst ist.

Daß auch das Kutispigment autochthon entsteht und nicht aus der Epidermis eingeschleppt ist, glauben wir schon im vorigen Kapitel bewiesen zu haben. Wir kommen also zu dem Schluß, daß Epidermis- und Kutispigment unabhängig voneinander entstehen, und daß auch die Kutismelanoblasten, ebenso wie die Epidermismelanoblasten voneinander unabhängige Gebilde darstellen.

Zweiter Teil.

Die Muttersubstanzen des Pigments.

Fünftes Kapitel.

Die Beziehungen des Kerns zur Pigmentbildung.

Daß der Kern der Zelle in einer Beziehung zur Pigmentbildung steht, ist schon häufig ausgesprochen worden, zuerst am deutlichsten von Mertsching. Er begründete seine Ansicht damit, daß sich das Pigment in der sogenannten Kernmembran befindet, die dadurch um ein beträchtliches verdickt erscheinen soll; besonders beweisend waren ihm die Verhältnisse an den Querschnitten in der Haarrinde: „Pigmentbildung und das Auftreten von Keratohyalin führen zur Verkleinerung und schließlich zur Auflösung des Kerns in Geweben, die sich zur Verhornung anschicken. Pigment in größeren Tropfen erscheint als Keratohyalin, Keratohyalin in kleineren Tropfen als Pigment. Pigment läßt sich vom Keratohyalin, Keratohyalin nicht vom Pigment unterscheiden. Kurz: es läßt sich nicht anders schließen, als daß Pigment Keratohyalin in feinster Verteilung ist.“ Auch für die Bindegewebszellen scheint Mertsching die Genese des Pigments aus dem Kern gesichert zu sein. Besonders an Melanosarkomzellen konnte er konstatieren, daß der Kern ausschließlich mit Pigment angefüllt ist. „Es liegt mir zwar fern,“ fährt Mertsching fort, „auf Grund dieses Befundes eine Verwandtschaft zwischen Bindegewebs- und Epidermispigment annehmen zu wollen, es genügt mir, darauf hingewiesen zu haben, daß selbst im Bindegewebe nicht alles Pigment aus Blutfarbstoff herrührt, sondern, ebenso wie in der Epidermis, in Beziehung zum Zerfall der Zelle, in erster Linie des Zellkerns, steht.“

Von den Dermatologen hat sich besonders Jarisch in ganz bestimmter Weise für eine Herkunft des Pigments aus Kernsubstanz ausgesprochen. An Flachschnitten der Schwänze etwa 15 bis 20 mm langer Tritonlarven, die in Platinchlorid fixiert und in Safranin gefärbt waren, fielen Jarisch leuchtend rote Kugeln im Zelleibe auf, die homogen waren und ein eigentümlich glänzendes Aussehen hatten. Sie schienen mitunter von dem im ruhenden Zustand befindlichen Kern in ihrer größten Zirkumferenz umschlossen zu sein. Mitunter lagen sie in einer Einbuchtung des Kerns, dann wieder frei im Protoplasma. Als typisch wiederkehrende Erscheinung wiesen sie mehrere scharf begrenzte Lücken auf. Die Eigen-

schaften dieser Körper, ihre räumlichen Beziehungen zum Kern legten Jarisch den Gedanken nahe, daß es sich hier um einen dem Chromatin des Kerns nahe stehenden Körper handele. Er vergleicht ihn mit den von Flemming beschriebenen tingibeln Körpern und identifiziert beide miteinander. Auch an den weißen Blutkörperchen des Krebsblutes hatte Löwit die tingibeln Körper Flemmings häufig angetroffen und nannte sie, da sie ihrer Färbung nach zu den im Zellkern enthaltenen Substanzen in naher Beziehung stehen sollten: „Pyrenogene Körper". Bezüglich ihrer Abstammung aus dem Kern bestanden für ihn keine Zweifel.

Jarisch beobachtete nun ferner, daß braune oder schwarze Pigmentkörner an dem einen oder anderen Segment das flammende Rot der vorher beschriebenen homogenen Kugeln durchscheinen ließen, und vielfach leuchtete auch zwischen den einzelnen Pigmentkörnchen die Farbe der letzteren durch. Er traf ferner in diesen Pigmentkugeln Lücken, die in jeder Beziehung an die Vakuolen der homogenen Kugeln erinnerten. In allen diesen Beobachtungen sah Jarisch den Beweis der Entwicklung der Pigmentkugeln aus den durch Safranin rot gefärbten homogenen Körpern. An Schnitten durch Drüsenanlagen fand Jarisch alle beschriebenen Bilder dicht nebeneinander. Er kommt zu dem Schluß: „Das Oberhautpigment entwickelt sich aus einer Kernsubstanz, dem Chromatin, oder einem diesem chemisch oder wenigstens räumlich nahestehenden Körper."

Auch in einer früheren Arbeit hat Jarisch auf eine Beziehung des Pigments zum Kern hingewiesen. Er fand nämlich an der Konjunktiva bulbi in Schnittserien homogene, kugelige, tropfenförmige, das durchfallende Licht stark brechende und glänzende, das auffallende Licht aber nicht reflektierende Gebilde, die in ihrem braunen Farbenton der Farbe des Pigments in den angrenzenden Retezellen vollkommen entsprachen. Eine nähere Untersuchung ergab, daß diese tropfenförmigen und stark glänzenden Gebilde eine konstante Beziehung zum Kern aufwiesen, in der Weise, daß sie entweder am proximalen oder distalen Kernpol oder an beiden zugleich lagen. In diesen Gebilden sah Jarisch ein Vorstadium des körnigen Pigments, zu dessen Bildung nach seiner Überzeugung nichts weiter nötig sei, als daß die Pigmentkugeln zunächst in gröbere und dann immer feiner werdende Körner zerfallen, ein Vorgang, der sich auch schrittweise in allen seinen Phasen verfolgen läßt.

Kodis erwähnt ebenfalls, daß die Chromatinsubstanz des Kerns eine Vorstufe des Pigments sei.

Von den Pathologen hat sich insbesondere Lukjanow für die Genese des Pigments aus dem Kern ausgesprochen. Ich führe seine Befunde wört-

lich an: „Ich will mich hier noch auf einige Befunde berufen, welche ich beim Studium eines Falles von Melanosarkom gemacht habe. Die Zellkerne dieses Melanosarkoms waren ungewöhnlich reich an Plasmosomen, welche oft sehr große Dimensionen erreichten. Dagegen konnten beinahe nie deutliche Karyosomen beobachtet werden. An den pigmentreichen Stellen sind die Kerne entweder gar nicht vorhanden oder sehr klein, unregelmäßig konturiert und enthalten keine Plasmosomen. Beim Vergleich verschiedener Partien der Geschwulst kann man sich den Gang der Sache folgendermaßen vorstellen: Die Kerne der Melanosarkomzellen sind anfangs nicht allzu reich an Chromatinsubstanz, welche zur Bildung des Chromatingerüsts verwendet wird und bei der bekannten vielfachen Färbung mit Hämatoxylin blauviolett erscheint. Diese Kerne wachsen allmählich an und produzieren immer mehr Plasmosomen, wobei sie auch immer reicher an hämatoxyphilem Chromatin werden. Nachträglich wird die blauviolette Kernfärbung von der rötlichen Safraninfärbung ersetzt. Die leuchtend roten Plasmosomen treten jetzt schon weniger deutlich hervor, da der Unterschied zwischen ihrer Färbung und derjenigen des Gerüsts weniger scharf geworden ist. Man erhält den Eindruck, als ob die Substanz, aus welcher die Plasmosomen bestehen, auch im ganzen Kern verteilt ist. Indem die Plasmosomen nach und nach an Größe zunehmen, verlieren allmälich ihre Konturen ihre frühere Schärfe, wobei auch die genannte Tinktionsdifferenz zwischen den Kernkörperchen und dem Kerngerüst mehr und mehr zum Ausgleich kommt. Um diese Zeit treten in der Umgebung des Kerns kleine braune Pigmentkörnchen auf. Endlich nimmt man an Stelle der Kerne verschieden große, unregelmäßige Pigmentschollen wahr. Wie es scheint, geht nachher ein Teil der Kerne zugrunde. Bleiben die Kerne verschont, so setzt dies, allem Anschein nach, das Freiwerden der Plasmosomen voraus, wonach die Kerne in den Besitz ihres hämatoxyphilen Chromatins zurückgelangen. Jedenfalls pflegen die Zellen bei einer hochgradigen Pigmentdegeneration unterzugehen.“ Lukjanow weist ferner darauf hin, daß auch Ellenberger einen Zusammenhang zwischen der Pigmentbildung und den Plasmosomen der Zelle angenommen hat.

In neuerer Zeit sind durch die Untersuchungen des Zoologen R. Hertwig die Beziehungen des Kerns zum Pigment wieder Gegenstand der Diskussion geworden.

R. Hertwig studierte das Wechselverhältnis zwischen Kern und Protoplasma am Aktinosphärium Eichhorni und anderen Protozoen und kam zu dem Resultat, daß bei der Zellfunktion der Kern auf Kosten des Protoplasmas wächst. Soll dabei die Zelle funktionsfähig bleiben, so muß das funktionelle Wachstum des Kerns rückgängig gemacht werden.

Bei fortdauernder Funktion überwiegt das funktionelle Wachstum und führt schließlich zu einer starken, die weitere Funktion unmöglich machenden Kernhypertrophie, einem Zustand, der als „Depression" der Zelle bezeichnet wird. So lange die Kernreduktion nicht eintritt, oder die Kernvergrößerung weiter fortschreitet, erfolgt aus inneren Ursachen der physiologische Tod der Zelle.

Die Kerne der Aktinosphärien sind in ihrem Innern vom Kernsaft und einem engmaschigen, achromatischen Liningerüst erfüllt. In diesem Liningerüst liegen die wichtigsten Substanzen, nämlich die Nukleolarsubstanzen und das Chromatin, in sehr charakteristischer Weise eingebettet. Nukleolarsubstanzen und Chromatin sind mitunter innig vermischt und zu einem einzigen Nukleolus zusammengeballt, einem chromatischen Nukleolus oder Amphinukleolus. Gewöhnlich findet man das Material des Amphinukleolus im Kern in bestimmter Anordnung verteilt. Im Protoplasma finden sich in großer Zahl Körperchen, die Hertwig „Chromidien" nennt. Diese sind feinere oder gröbere Körner oder Stäbchen, dreieckige oder schwach verästelte Körperchen, die sich ebenso färben wie der Amphinukleolus und unzweifelhaft aus einem Gemisch von Chromatin und Nukleolarsubstanz bestehen. Hertwig hält nun die Chromidien der Aktinosphärien für vorwiegend überschüssige, aus dem Kern heraustretende und ohne weitere Funktion zugrunde gehende Teile. Wenn die Chromatinmasse des Kerns bei seiner Funktion sich vergrößert, muß sie, damit eine weitere Funktion möglich ist, zum Teil rückgebildet werden. Dabei werden die Chromidien entweder resorbiert oder in bräunliche Pigmentkörner verwandelt, die vom Aktinosphärium ausgestoßen werden. Man findet bräunliche Pigmentierung der Aktinosphärien zu allen Zeiten, in denen größere Mengen von Kernsubstanz vernichtet werden. Am auffälligsten zeigt sich nach Hertwig dieser Prozeß zurzeit der Encystierung; bei derselben werden über 90 Prozent aller Kerne aufgelöst, woraus sich erklärt, daß die Cysten einen gelblich braunen Farbton annehmen. Pigmentierung tritt ferner bei Aktinosphärien ein, die, in Hungerkultur gehalten, die Fähigkeit zur Encystierung nicht erlangen, sondern allmählich verhungern. Hierbei sah Hertwig häufig, wie im Innern bräunliche Körnerhaufen entstanden, die zuweilen in toto ausgestoßen wurden. So kommt es, daß bei verhungernden und infolgedessen an Masse abnehmenden Tieren zahlreiche Kerne zerstört werden, die das Material für die Pigmentbildung liefern. Auch starke Fütterung der Tiere ruft Pigmentbildung hervor, wenn sie so lange fortgesetzt wird, bis Assimilationsunfähigkeit (Depression) eintritt. Aktinosphärien in Depression haben aber ebenfalls einen Stich ins Bräunliche und sind umso inten-

siver gefärbt, je stärker die vorausgegangene Fütterung und die sich daran anschließende Depression gewesen ist. Die aus den Chromidien hervorgehenden Pigmentkörner sind stark lichtbrechend. Hertwig fand auch Übergänge zwischen Chromidien und Pigmentkörnern, so daß es für ihn außer allem Zweifel war, daß sich die Chromidien in Pigment verwandeln. „Da nun die Chromidien vom Kern abstammen, so wäre damit die Möglichkeit einer Pigmententwicklung vom Kern aus erwiesen."

Außer Hertwig wies auch Goldschmidt nach, daß in allen lebhaft funktionierenden Zellen morphologisch vergleichbare Strukturen auftreten, die immer prinzipiell das gleiche darstellen und in ihrer verschiedenen Ausprägung als „Chromidien", „Chromidialstränge", „chromidiale Netze", „Chromidialkörper", „Chromidialapparate", die durch alle Übergänge mit den Chromidien verbunden sind, ihre Beziehung zum Kern erkennen lassen.

Auf Veranlassung R. Hertwigs untersuchte Robert Rössle den Pigmentierungsvorgang am Melanosarkom.

Rössle fand, daß zunächst auf Kosten des Chromatins eine auffällige Vermehrung der Nukleolarsubstanz stattfindet, die aus dem Kern austritt und im Protoplasma in Pigment verwandelt wird. Er zeigte, daß sich das erste Pigment in der jugendlichen Melanosarkomzelle am Rande des Zelleibs lokalisiert. Hatten die Zellen Ausläufer, so wanderte es nach den äußersten Spitzen dieser Fortsätze. Selten fand er Zellen, in denen das Protoplasma noch vollkommen pigmentlos war, bis auf eine der Kernmembran dicht anliegende Zone, welche von feinsten Körnchen besetzt war. Dieser Erscheinung stand eine neue gegenüber, die etwas häufiger war: aus dem Kern sah man häufig Tröpfchen heraustreten. Stellte Rössle die Kernmembran so scharf als möglich ein, so erblickte er an ihrer Innen- und Außenseite deutlich leicht durch die Kernmembran eingeschnürte Kügelchen.

Während die jugendlichen Stadien einen oft chromatinreichen Kern und wenig Nukleolarsubstanz aufwiesen, verarmte beim Anwachsen der Zelle über ein gewisses Maß der Kern mehr und mehr an Chromatin und bereicherte sich offenbar auf Kosten desselben mit Nukleolarsubstanz, die besonders an solchen pigmentierten und nicht pigmentierten Rundzellen deutlich war, deren Pigmentbildung nicht abgeschlossen erschien. In allen diesen Entwicklungsstadien verriet die Färbung des Kerns die lebhafte Verarbeitung von Chromatin zur Nukleolarsubstanz dadurch, daß die ursprünglich blauen Kernnetze einen deutlich rötlich-violetten Farbenton annahmen: „Ist erst das meiste Chromatin in Nukleolarsubstanz verwandelt, so besteht unter Umständen der Kern überhaupt fast ausschließlich aus dem Kernsaft und einem im Mittel-

punkt desselben schwimmenden riesenhaften Nukleolus. Während immer mehr Nukleolarsubstanz angehäuft wird, sendet das Protoplasma mehr und feinere Fortsätze aus. Nun beginnt die Pigmentierung. Überrascht man ihre Entstehung, so sieht man aus dem Kern Teilchen, welche die Farbenreaktion der Kernkörperchen geben, austreten oder weiter den Kern mit einem bräunlich-schwarzen Mantel umgeben. Außer in feinster Verteilung, kann das chromogene Material in Form von Tropfen austreten, welche die Größe eines gewöhnlichen Nukleolus haben können. Diese findet man an allen möglichen Stadien der Umwandlung zu Pigmentkörnern." „Das Bemerkenswerte", schreibt Rössle, „bleibt der Austritt von Nukleolarsubstanz aus dem Kern und die Umwandlung derselben im Protoplasma zu Pigment."

Staffel untersuchte den Pigmentierungsvorgang bei eben aus dem Ei ausgeschlüpften Chanchitos, bei jungen Tritonen, im Schwanze der Froschlarven und in pathologisch veränderter Haut. Der Pigmentierungsvorgang gestaltete sich so, wie er von Rössle geschildert wurde. In einer neueren Arbeit berichtete Staffel hauptsächlich über die Ergebnisse seiner Untersuchungen an Xerodermhaut. In der gefäßreichen Kutis von Xeroderma pigmentosum finden sich zahlreiche, aus Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen gebildete Infiltrate, in denen er reichliche Pigmentbildung beobachtete. Er fand häufig alle Zellformen, von der einfachen Rundzelle bis zur Chromatophore mit noch wenig Pigment und bis zur pigmentüberladenen langgestreckten Spindelzelle, dicht nebeneinander; zwischen diesen Zellen wurden so mannigfache Übergänge konstatiert, daß man sie unbedingt als zusammengehörig, als Entwicklungsstadien der Pigmentzelle ansehen mußte. Nun beobachtete Staffel, daß in solchen Fällen der Kern chromatinreicher, später aber wieder blasser, chromatinärmer, umso reicher an Nukleolarsubstanz wurde. Zuweilen konnten zehn bis zwölf kleinste Kernkörperchen gezählt werden; in solchen Zellen war Pigment noch nicht vorhanden, dagegen erschienen im Plasma bald einzelne, bald mehrere rot-tingierte Körnchen. Sie stammten aus dem Kern, und ihr Austritt war ab und zu deutlich zu verfolgen. Auch feinste Pigmentkörnchen wurden bald in der Nähe des Kerns, bald an einem Zellpol, bald auch in der ganzen Peripherie des Plasmahofes beobachtet. Gelegentlich sah man auch die aus dem Kern austretende Nukleolarsubstanz direkt in Pigment übergehen.

Außer diesem Modus, beobachtete Staffel noch einen zweiten, auf den wir hier ausführlich eingehen müssen.

Inmitten von Infiltrationszellen sah er Zellen, deren Protoplasma deutlich ausgebildet war und oft schon eine Andeutung von Fortsätzen erkennen ließ. Das Protoplasma erschien leicht rötlich tingiert, völlig

homogen. Der Kern nahm den größten Teil der Zelle ein und enthielt einen auffallend großen, intensiv gefärbten Nukleolus, der von einem schmalen Chromatinsaum umgeben war. In Zellen, die einem vorgeschrittenen Stadium angehörten, war eine über das ganze Plasma verbreitete Körnelung wahrnehmbar. Die Körner erschienen intensiv rot gefärbt. Im Kern selbst aber überwog die Chromatinfärbung; er enthielt nur einige größere Nukleolen oder eine ganze Anzahl kleinster nukleolärer Körnchen. Das Auftreten der Plasmakörnelungen und der zu gleicher Zeit eintretende erhebliche Verlust des Kerns an nukleolärer Substanz machten es für Staffel wahrscheinlich, daß die Ausbildung des Granoplasmas dieser Zellen auf den Austritt nukleolärer Substanz ins Plasma zurückzuführen war. Dafür sprach auch der Umstand, daß man an Zellen, deren Kern bereits ärmer an Nukleolarsubstanz wurde, nunmehr den weiteren Austritt einzelner roter Granula aus dem Kern ins Plasma beobachten konnte. Diese Granula unterschieden sich in Nichts von den vorher ins Plasma ausgetretenen Körnchen. Der ganze Typus dieser Zellen und die Färbung mit polychromem Methylenblau bewiesen Staffel, daß es sich um Mastzellen handelt. Nach diesen Beobachtungen erschien es denn nicht mehr zweifelhaft, daß in der Kutis Pigment gebildet wird, wobei Plasmazellen und Mastzellen in gleicher Weise als Pigmentbildner auftreten können. Auch Wieting und Hamdi berichten, daß ihnen bei ihren ausgedehnten Untersuchungen über physiologische und pathologische Melaninpigmentierung an den Ohren und Nasen junger Katzenföten die starke Tinktion der Kerne auffiel, die wie Leukocytenkerne aussahen, jedoch alle Übergänge zu den gewöhnlichen Epithelzellenkernen erkennen ließen. Diese Erscheinung hielten sie für eine besimmte Funktion der Kerne bei der Pigmentbildung.

Die Annahme, daß das Pigment aus einer Kernsubstanz hervorgeht, hat zwei Möglichkeiten zur Voraussetzung; einmal verbindet sich damit die Vorstellung, daß die chromogene Muttersubstanz farblos ist und erst allmählich alle Stadien bis zur vollkommenen Ausbildung des Pigments durchläuft; zweitens müßte auch gelegentlich Pigment im Kern selbst einwandsfrei nachgewiesen werden. Wir wollen daher in unserer Darstellung auch alle diejenigen Angaben anführen, die sich sowohl auf die Entwicklung des Pigments aus einer farblosen Vorstufe, als auch auf den Befund von Pigment im Kern selbst beziehen.

Galeotti betont, daß bei Kröten- und Froschembryonen in den Epithelzellen mit Fuchsin darstellbare Körnchen vorkommen, die sich in echtes Pigment verwandeln. Aber auch im Kern traf er solche roten Körnchen, die ins Cytoplasma ausgestoßen wurden; in großer Menge lagen sie neben der Kernmembran und hingen ihr bisweilen an. An den Pigmentzellen des Peritoneums von Spelerpes sah er,

daß sich um einen gut färbbaren Kern Verzweigungen befanden, die aus kleinen, vollkommen gleichförmigen, nebeneinanderliegenden Körnchen gebildet wurden: Als wichtigste Tatsache mußte nun das Vorhandensein kleiner, aus Körnchen bestehender Zweige bezeichnet werden, die auf dieselbe Weise angeordnet sind, wie die Pigmentkörnchen und ungefähr dieselbe Größe aufweisen. Sie besitzen keine eigene Färbung, lassen sich aber mit Fuchsin darstellen. „Es ist unmöglich zu bezweifeln, daß diese Jugendzustände des Pigments darstellen", sagt Galeotti „ihre Anordnung, die Übergangsform, die man antreffen kann, sprechen deutlich zur Unterstützung dieser Annahme." Die Verzweigungen der fuchsinophilen Körnchen sah er gewöhnlich direkt vom Kern ausgehen.

Steinhaus beobachtete in den Zellkernen eines Melanosarkoms Pigmenteinschlüsse.

Leydig fand große, gelbe Pigmentklumpen in den Kernen der Pigmentzellen von Rodeus aureus. In den Retezellen jenes Tieres schien der Kern in toto in eine dunkelbraune Pigmentmasse verwandelt zu sein.

Maurer beobachtete Pigment in den Epithelkernen der Haut von Pleurodeles.

Ajello sah in Kernen, Leber- und Nierenzellen von Kaninchen, denen Phosphor, Arsen, Antimon, Wißmuth und Sublimat hypodermatisch beigebracht worden war, neben verschiedenen anderweitigen Veränderungen gelbe Massen, die ganz und gar den Kern ausfüllten.

Rosenstad schließlich fand Pigment in den Zellkernen der Nickhaut des Frosches und in der Anlage des sogenannten Eizahnes.

Hans Rabl beobachtete in den urodelen Larven, außer verzweigten Zellen, große, langgestreckte, unverästelte Zellen, besonders in der untersten Schicht des Epithels, die weniger Pigment führten, häufig jedoch verschieden gestaltete Körnchen eingeschlossen enthielten, von denen sich ein Teil mit Kern, ein anderer Teil mit Protoplasmafarbmitteln tingierte. Diese Einschlüsse erklärte Rabl für Reste von roten Blutkörperchen und die Zellen, die die Körperchen eingeschlossen hielten, für Leukozyten.

Nach Alfred Fischel geht die Entwicklung des Pigments so vor sich, daß sich innerhalb der späteren Pigmentzellen in immer reichlicherer Weise Körnchen entwickeln, die anfangs lichter sind und erst später eine dunkle Färbung annehmen. Diese helleren Körnchen sieht Fischel als Pigmentbildner an, die durch spezifische Umwandlung oder Zusammensetzung mit einem Farbstoff zu Pigment werden.

Chun hat die Entwicklung der Chromatophoren der gallertartigen Haut von Bolitinear untersucht und in einem bestimmten Stadium gefunden, daß in der Zelle stark lichtbrechende, unregelmäßig gestaltete

Gebilde auftreten, die aufgelöst werden und an deren Stelle ein leicht gelbliches oder rötliches, grobkörniges Pigment entsteht.

A. Pizon zeigte, daß die Färbung der Tunikaten durch ein bis zwei große Pigmentkörnchen bedingt ist, die außerordentlich lebhaft rotierende Bewegungen zeigen. Die Körnchen entstehen bei der Hystolyse. Das Chromatin trägt zu ihrer Bildung bei.

Alfred Fischel zeigte ferner, daß an dem Gehalt einer Zelle an farblosen Granulis und an Pigmentkörnchen eine Wechselwirkung in dem Sinne besteht, daß der Reichtum an Zelleinschlüssen der einen Art mit Armut an solchen der anderen Art verbunden ist.

Von Prowazek fand bei einer Pleuronektesart in einer an Farbstoff armen Pigmentzelle eine gelbliche, rigide Substanz angesammelt, in der sich dunklere, lichtbrechende Körnchen eben ausbideten. Bei einem 13 cm langen Jungfisch sah er ferner an den Floßstrahlen den Pigmentzellen vollkommen gleichgebaute, jedoch farblose Zellen, die in einem gewissen Stadium große Vakuolen, in einem anderen Stadium mit Neutralrot sich gelb verfärbende Gebilde und in einem noch späteren Stadium dunkel-rote Körnchen enthielten. Auch fanden sich ganz gleichstrukturierte Zellen mit wenig Pigment, das sich aber mit Neutralrot noch leicht färbte. Bei der Pigmentbildung scheint es nach der Annahme von Prowazek ganz allgemein Zwischenstufen zu geben, auf denen das schon nachdunkelnde Pigment den dunkeln Farbstoff aufspeichert.

Derselbe Forscher beobachtete in nach Giemsa gefärbten Ausstrichen eines Falles von Keratitis parenchymatosa in einigen Zellen in der unmittelbaren Nähe des Kerns runde. fettartige, grün-gelbliche Einschlüsse in kettenförmiger Anordnung, die bei einer weiteren Metamorphose reichliches Pigment in ihrem Innern bildeten. Daraus schloß er, daß in den Zellen selbst das Pigment aus besonderen Pigmentbildnern entsteht, die eine Beziehung zum Kern haben.

Reinke hat wohl als erster in einer grundlegenden Arbeit nachgewiesen, daß man am Pigmentkorn den Träger des Farbstoffes vom Farbstoff selbst unterscheiden müsse. Er studierte das Bauchfell der Salamanderlarve, in dem große verästelte Pigmentzellen vollkommen platt liegen, sodaß man die topographische Lage der einzelnen Verzweigungen genau beobachten kann. In diesem Objekt kommen zwei verschiedene Zellarten vor. Die einen sind vollgepfropft mit kleineren oder größeren Stäbchen, Körnern, Prismen und polygonalen Schollen. Sie zeigen nur einen zarten, lavendelartigen Farbenton. Die Einschlüsse der anderen Art von Pigmentzellen sind Körner von ungleicher Größe, die in ihrer Färbung vom hellen Grün oder Gelb bis zum Blau-Grün. Blau-Gelb und Braun schwanken. In den Bauchfellen erwachsener Sala-

mander fand Reinke nur die zweite Art von Zellen, in denen das Pigment nur die dunkelste Färbung zeigte.

Zunächst depigmentierte Reinke das Pigment nach dem Vorgehen von Unna mittels H_2O_2. Dabei zeigte sich, daß nach der Befreiung von Farbstoff die Form der Pigmentkörner erhalten blieb. Nach zweitägiger Färbung mit alkoholischer Safraninlösung gelang es, alle ehemaligen Pigmentkörner rot zu färben.

Während Reinke früher annahm, daß die beiden Zellgattungen verschiedene Zelltypen darstellen, gelangte er auf Grund weiterer Untersuchungen zu der Überzeugung, daß diese Ansicht nicht richtig ist. Er fand nämlich nach langem Suchen Zellen, die alle möglichen Übergänge zeigten zwischen Stäbchen, Körnern und polygonalen Schollen mit leichtem metallischem Glanz und zarter, lavendelartiger Farbe einerseits und mit den stark gefärbten Körnchen andererseits. „Es müssen diese Übergänge aber wohl sehr schnell geschehen, denn die beweisenden Bilder trifft man recht selten. Darum sind sie aber nicht minder zureichend. Der Prozeß scheint einen derartigen Verlauf zu nehmen, daß die Stäbchen sich zunächst in polygonale Gebilde verwandeln von sehr verschiedener Form; diese werden dann voller, runden sich mehr ab und nehmen eine lichtgrüne Farbe an, wirken aber optisch zunächst nicht als Pigment, sondern einfach als stärker lichtbrechende Gebilde. Allmählich nehmen dieselben eine mehr regelmäßige, kugelige Gestalt an, werden dabei dunkler und kleiner, verdichten sich also wohl, um zu richtigen Pigmentkörnern zu werden."

Auch für die Entstehung des Augenpigments ist bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts von C. Ritter die Behauptung aufgestellt worden, daß das Pigment ein Produkt des Kerns sei. Er fand nämlich, daß man in der Choreoidia schon alle späteren Pigmentzellen an dem außerordentlichen Glanz ihres Kerns erkennen könne. Die Membran oder äußere Schicht des Kerns war in der Kontur dunkelschwarz, und an ihr hingen an vielen Stellen kleine und größere Pigmentpartikelchen. Wenn bereits mehrere Pigmentpartikelchen sich von der äußeren Schicht des Kerns losgelöst hatten und frei in der Zelle lagen, konnte, was vorher nicht der Fall war, die Kontur der Zelle deutlich erkannt werden. Aus diesen Befunden schloß Ritter, daß das Pigment der Choreoidea ein Produkt der Kerne ist.

Wir schließen unsere Zusammenstellung, indem wir kurz die Ansichten eines in Deutschland wenig bekannten Autors, G. Bohns, referieren, der im Jahre 1901 den Ursprung des Pigments aus einer Kernsubstanz behauptet hat, ohne allerdings, wie es für eine solche Annahme notwendig ist, anatomische Grundlagen zu liefern. Er stützt sich auf Untersuchungen Bataillons, der 10 Jahre vor ihm gezeigt

hat, daß der Austritt chromatischer Substanz zur Pigmentbildung notwendig sei.

Nach Bohns Annahme setzt sich die Zelle aus Plastidulen zusammen, die angeblich lebende Organismen von gleichmäßiger Struktur sind, hohen Temperaturen widerstehen und die Fähigkeit der Assimilation mineralischer und anorganischer Substanzen haben. Das Leben der Zelle ist das Resultat eines Zusammenarbeitens aller Plastidulen, die den Kern zusammensetzen. Unter Mikrosomen versteht Bohn kleine, zwischen dem Liningerüst liegende Körperchen, die den Farbstoff stark aufspeichern. In gewissen Fällen verlassen sie den Kern und treten ins Protoplasma über. Bohn erörterte weiter die Frage, ob die Pigmentkörnchen Zellausscheidungen oder lebende Elementarkörperchen mit der Fähigkeit, Farbstoff zu erzeugen, darstellen. Er teilt die Pigmente ein:

1. In Kohlenwasserstoffpigmente oder Lipochrome. Sie entstehen aus Chromatinplastidulen, die aus dem Kern austreten und Eiweißverbindungen eingehen;
2. in stickstoffhaltige Abkömmlinge des Chromatins, wie das Hämoglobin und Chlorophyll;
3. in stickstoffhaltige Derivate der Anilinfarben.

Die Kernplastidulen treten aus dem Kern aus, um im Protoplasma unter dem Einfluß von inneren und äußeren Ursachen zu chromogenen Plastidulen zu werden. Ferner sollen die Pigmentkörnchen von Organismus zu Organismus wandern und dabei gleichzeitig eine Steigerung oder Abschwächung zeigen können. In den Zellen selbst sollen die Pigmentkörnchen verschiedener Färbung einen Kampf miteinander führen können, und diejenigen, die am besten den bestehenden Verhältnissen angepaßt sind, überleben und pflanzen sich fort. Die Pigmentbildung wird als eine Abwehrvorrichtung aufgefaßt, d. h. als eine Einrichtung zur Erhaltung der chemischen Konstanz der lebenden Materie.

Sechstes Kapitel.

Eigene Untersuchungen.

Will man auf die Frage, in welcher Weise die Bildung des Pigments erfolgt, eine Antwort haben, so muß man nicht solche Stadien zur Untersuchung wählen, in denen die Pigmentbildung vollendet ist, sondern solche, in denen sie gerade vor sich geht. Ich beginne zunächst mit der Beschreibung der Verhältnisse an menschlicher Haut, bei der nach Belichtung mit

einer starken Lichtquelle die Pigmentbildung angeregt und zu einem Maximum geführt wurde. Es war von vornherein anzunehmen, daß bei der Zusammendrängung dieses Vorganges auf einen kurzen Zeitraum alle zur Pigmentbildung führenden Phänomene zur Beobachtung kommen mußten.

a) Untersuchungsmethoden.

Unser Material wurde meist in absolutem Alkohol fixiert und gehärtet. Dabei ist zu beachten, daß beim Einlegen des Stückchens in das Fläschchen mit absolutem Alkohol auf den Boden des Gefäßes ein kleiner Wattebausch kommen muß, damit das Hautstückchen nicht auf dem Boden selbst liegt. Dadurch nämlich, daß der absolute Alkohol beim Fixieren dem Stückchen Wasser entzieht, wird er verdünnt, und dieser verdünnte Alkohol sinkt zu Boden, weil er spezifisch schwerer ist. Nach dem Fixieren habe ich das Material in Celloidin, gelegentlich auch in Paraffin, eingebettet. Es scheint, als wenn die Celloidineinbettung die Kernstrukturen am besten erhält.

Als hauptsächlichste Färbung wurde die von Pappenheim angegebene und von Unna für Schnittfärbung modifizierte Methylgrün-Pyroninfärbung angewendet, die aber nur dann wirklich gute Resultate liefert, wenn die Fixierung des Gewebes einwandsfrei gelungen ist. Die Pappenheim-Unnasche Lösung hat folgende Zusammensetzung:

Methylgrün	0,15
Pyronin	0,25
Alkohol absol.	2,5
Glyzerin	20,0
Aq. carbolisat. $^1/_2\%$ ad	100,0

Man gießt, nach Dreuw, die Farblösung in die Kuppe eines Reagensglases, stellt dieses 20 Minuten lang in Wasser, das auf 40 Grad erwärmt ist und läßt über die Kuppe des Reagensglases aus der Wasserleitung eine halbe Minute lang kaltes Wasser laufen. Die Schnitte werden mit der Platinöse herausgehoben. Die Farblösung muß erwärmt sein, damit die schwach-prozentuierte Lösung intensiver färben kann. Die Färbung wird aber auch dadurch festgehalten, daß man den Schnitt in der Farblösung stark abkühlt, da die Farbe sonst in einer warmen Lösung wieder schnell verloren gehen würde. Nach Abspülen in Wasser wird der Schnitt in absolutem Alkohol entwässert und durch Bergamottöl in Balsam übergeführt.

Ich selbst habe mich bei meinen Färbungen am meisten der sogenannten kalten Methode bedient, die ich ebenfalls im Unnaschen Laboratorium kennen gelernt habe. Sie besteht darin, daß man die Schnitte für 20 bis

30 Minuten in ein Farbschälchen mit dem Pappenheimschen Gemisch bringt, dieses jedoch nicht erwärmt und im übrigen in der oben angegebenen Weise weiter verfährt.

Außer mit absolutem Alkohol, haben wir auch mit Sublimat, Formalin, Hermannscher und Flemmingscher Lösung fixiert und, außer der Methylgrün-Pyroninmethode, noch eine Reihe anderer Färbungen ausgeführt. Unserer Darstellung haben wir jedoch die Pappenheimsche Methode zugrunde gelegt, die den Kern blaugrün, das Protoplasma rosa und die „Nukleolen" rot färbt. Wir wollen aber diese Nukleolen zunächst als „rote Substanz" bezeichnen und in einem besonderen Kapitel ihre Bedeutung klar legen.

In Gemeinschaft mit Herrn Kollegen Pürckhauer habe ich an der Kgl. dermatologischen Universitätsklinik in Breslau eine Reihe von Untersuchungen an frischem und ungefärbtem Material ausgeführt.

b) Mit Finsenlicht belichtete Haut.

(Taf. I, Fig. 1—7.)

Die erste Wirkung des Lichtes auf die Haut besteht in einer Vermehrung der mit Pyronin gefärbten „roten Substanz" des Kerns. Während man im ruhenden Kern 1—2—3 solcher Körnchen zu finden pflegt, steigt hier ihre Zahl auf 7, 8 und noch mehr, oder die rote Substanz bildet eine einzige, fast den ganzen Kern ausfüllende Masse, die mitunter, aber nicht konstant, in ihrem Innern eine zentrale Vakuole erkennen läßt. Mit dieser Beschreibung sind jedoch die Veränderungen, die jene Substanz erleidet, durchaus nicht erschöpft. Sie weist nämlich alle Formen auf, die ein zähflüssiger Tropfen annehmen kann. Entweder zeigt sie eine kugelige oder hantelförmige oder birnenförmige Gestalt oder sie zieht in Gestalt eines länglichen konturierten Balkens durch den Kern. Es zeigt sich ferner, daß sie eine innige Beziehung zur Kernmembran hat, mit der sie häufig verlötet wird. Mitunter sahen wir Bilder, die keinen anderen Schluß zuließen, als den, daß diese Substanz in die Kernmembran eingeflossen war. In anderen Fällen lag sie ihr dicht in Gestalt kleiner Körnchen oder in der gröberer Gebilde an. Am auffälligsten aber war die Beobachtung, daß diese rote Substanz mit der einen Hälfte noch im Kern, mit der andern aber bereits im Protoplasma lag. Im Protoplasma findet man sie nun in derselben Form, wie im Kern wieder, als kugelige, hantelförmige, birnenförmige oder länglich ausgezogene Gebilde. Wie ein grober Quecksilbertropfen in feine Kügelchen zerfällt, sehen wir auch hier häufig gröbere Gebilde neben einer ungemein feinkörnigen Masse, die das Protoplasma diffus durchsetzt. Die hier geschilderten Erscheinungen treten

zunächst in der basalen Reihe der Epithelzellen auf. Sie finden sich aber auch in den höheren Lagen der Epidermis.

Auch der Kern selbst erleidet während dieser Zeit Veränderungen, indem er zunächst seine Bläschenform verliert. Es erscheint entweder an seinem oberen oder unteren oder seitlichen Pol eine Delle, die sich so stark ausbilden kann, daß der Kern wie eine sichelförmige Platte im Protoplasma liegt. Dadurch entstehen perinukleäre Vakuolen, in denen man besonders häufig die ausgestreute rote Substanz findet.

An Präparaten, die in Hermannscher Lösung fixiert waren, konnte man beobachten, daß von der Wand solcher Vakuolen häufig feine Fädchen ins Protoplasma zogen.

Wie schon hervorgehoben wurde, habe ich meine Versuche an leicht pigmentierter Haut oder pigmentfreier Haut gemacht. In solcher Haut findet man spärliches Pigment, hauptsächlich in den basalen Zellen. Wenn wir a priori zunächst alle basalen Zellen, die nur Pigment enthalten, aus der folgenden Betrachtung fortlassen, so werden wir von dem in höheren Lagen entstehenden Pigment sagen können, daß es neu gebildet ist, da normalerweise in diesen Pigment nicht vorkommt; aus den Befunden an diesen Zellen werden wir auch sichere Rückschlüsse auf den Modus der Pigmentbildung ziehen dürfen.

Ich habe auch Untersuchungen solcher Haut vorgenommen, in der ich bei der mikroskopischen Untersuchung nur in einzelnen wenigen basalen Zellen Pigment in der üblichen Anordnung fand. Zeigen sich nun neben anderen Erscheinungen nur Spuren von Pigment in einzelnen basalen Zellen, so werden wir wohl mit Recht annehmen dürfen, daß auch in diesen eine Neubildung des Pigments erfolgt ist.

Als erste auffallende Erscheinung beobachtete ich, daß in den mit roter Substanz angefüllten Zellen Pigmentkörnchen in zweierlei Form auftraten, entweder in Gestalt feinster Körnchen oder als gröbere Gebilde. Je mehr Pigment im Zytoplasma auftrat, desto mehr verarmte das Zytoplasma an roter Substanz, bis schließlich bei anscheinend vollständiger Pigmentierung der Zelle die rote Substanz aus dem Protoplasma ganz verschwunden und im Kern auf ein rotes Körnchen reduziert war. Diese Erscheinung ließ sich nicht nur an den basalen Zellen verfolgen, sondern auch in den höheren Zellagen.

Die angeführten Beobachtungen legten natürlich den Gedanken nahe, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der auffälligen und eklatanten Vermehrung jener roten Substanz, ihrer Ausstoßung ins Zytoplasma und der Bildung des Pigments vorhanden war. Daß diese Annahme richtig ist, geht aus folgenden Befunden hervor:

1. Gewebe, in dem es nach allgemeiner Erfahrung durch Belichtung innerhalb eines kurzen Zeitraumes zur Pigmentbildung kommt, zeigt das auffallende Phänomen einer Steigerung des Kernstoffwechsels, die sich darin äußert, daß eine färberisch darstellbare Kernsubstanz sich vermehrt und ins Zytoplasma ausgestoßen wird.
2. Dieses Phänomen ist an völlig oder nahezu pigmentfreier Haut besonders deutlich und stark ausgesprochen in der basalen Reihe der Epithelzellen, die nach allgemeiner Annahme Pigmentbildner *κατ' ἐξοχήν* sind.
3. Es finden sich Übergänge zwischen der roten Substanz und dem Pigment, so daß man in einzelnen Fällen nicht mit Sicherheit sagen kann, ob man es bereits mit fertigem Pigment oder noch mit roter Substanz zu tun hat.
4. Es finden sich Pigmentkugeln und andere Pigmentformen, die sich in ihrer Form nicht von der roten Substanz unterscheiden lassen.
5. Es finden sich besonders in belichteter Haut vereinzelt, reichlich aber in Melanosarkomen (s. pag. 89) Pigmentkugeln, die in ihrem Innern noch deutlich rot gefärbte Substanz aufweisen.
6. Ist die Pigmentbildung vollendet, so zeigt sich im Protoplasma keine rote Substanz mehr.
7. Da die Belichtung stets Pigmentbildung zur Folge hat, ist es nicht erklärlich, zu welchem Material die genannte Kernsubstanz sonst verarbeitet werden könnte. Daß es sich hierbei nicht um Erscheinungen der Kerndegeneration handelt, geht daraus hervor, daß die geschilderten Phänomene eintreten, so lange der Kern in seiner Struktur erhalten ist und keine von den Degenerationserscheinungen zeigt, die Schmaus und Albrecht beschrieben haben.

Aus allen diesen Gründen müssen wir annehmen, daß bei der Belichtung der Haut mit einer starken künstlichen Lichtquelle das aus dem Kern ausgetretene Material in Pigment umgewandelt wird.

c) Belichtung von Narben.

(Taf. I, Fig. 6 und 7. Taf. II, Fig. 8—36.)

Auch in der Narbe kann man, wie vorher gezeigt wurde, durch intensive Belichtung eine Neubildung von Pigment hervorrufen. Bekanntlich hat Ehrmann die Behauptung aufgestellt, daß in der Narbe überhaupt kein Pigment entstehen könne, weil die Melanoblasten, die, nach Ehrmann, die Bildner des Pigments sind und ihren Sitz in

den Papillen der Kutis haben, zerstört sind. Da also in diesem Falle eine eventuelle Pigmentbildung nichts mit Melanoblasten zu tun haben kann, haben wir es uns zur speziellen Aufgabe gemacht, eine Anzahl Narben zu belichten und anatomisch zu untersuchen. Die Figuren 6 und 7 auf Tafel I zeigen die Pigmentbildung in einer belichteten Narbe. Diese Narbe stammt von der Exzision eines Hautstückchens her. Die Wunde war nicht genäht worden, sondern granulierte langsam zu. Die Stelle, der das Hautstückchen entnommen war, war vorher einmal mit der Finsenlampe belichtet worden, die neugebildete Epidermis war durch diesen Vorgang pigmentiert, während die Narbe völlig blaß erschien.

Die Veränderungen, die am Kern auftraten, entsprachen genau denen an bestrahlter normaler Haut.

In den Figuren 8—36 auf Tafel II haben wir einzelne Zellen aus einer anderen, ebenfalls belichteten Narbe wiedergegeben.

d) Mit Sonnenlicht belichtete Kaninchenhaut.

(Taf. III, Fig. 65—95.)

Die von Grund beobachtete und von Hellmich nachgeprüfte Tatsache des Schwarzwerdens abrasierter Kaninchenhaut unter der Wirkung des Sonnenlichtes veranlaßte Hellmich, den Pigmentierungsvorgang bis zu dem Eintreten des Schwarzwerdens der Haut zu studieren. Da in diesem speziellen Falle die Pigmentbildung auf einen Zeitraum von 11 bis 14 Tagen ausgedehnt war, waren tägliche Exzisionen notwendig, um den Vorgang der Pigmententwicklung genau zu verfolgen. In der Tat konnte Hellmich zeigen, daß das Pigment rein epithelial entstand, und daß sich die Vorgänge an dem Kern so abspielten, wie sie vorher geschildert wurden.

In diesem Falle aber waren die zur Pigmentbildung führenden Erscheinungen der Vermehrung und des Austritts pyroninroter Kernsubstanz nicht so explosiv und nicht so stark ausgesprochen, wie bei Belichtung menschlicher Haut mit der Finsenlampe. Wie aus der Darstellung hervorgeht, sind zwar alle einzelnen Stadien aufgefunden und dargestellt worden, jedoch fanden sie sich nicht in einem einzigen Präparat wie vorher, sondern mußten durch sorgfältiges Studium zusammengestellt werden. Dieser Unterschied kann nicht besonders auffallen, wenn man bedenkt, daß im ersten Falle die Pigmentbildung in dem kurzen Zeitraum von einigen Stunden erfolgt, hier aber viele Tage braucht, um zu einem Höhepunkt zu kommen. Von der Schnelligkeit der Pigmententwicklung hängt auch die Intensität der Prozesse ab, die zu ihr führen. Wir werden diese Beobachtung auch bei unseren weiteren Untersuchungen bestätigt finden.

e) Pigmentbildung in der Ochsenkonjunktiva (nach der Darstellung von Jarisch).

(Taf. VI, Fig. 270.)

Weder in der Kutis, noch in der Epidermis ist eine Chromatophore vorhanden; trotzdem ist die gesamte Epidermis stark pigmentiert. Auffallend ist das Auftreten von Pigment in Form von Pigmentkugeln, die häufig eine doppelt konturierte Membran erkennen lassen und fast immer auf der Grenze zwischen Kern und Protoplasma liegen.

f) Pigmentbildung in der Epidermis eines Melanoms.

(Taf. IV, Fig. 151—202.)

Die folgenden Bilder stammen aus der Haut eines gutartigen, langsam wachsenden Melanoms des Gesichts einer alten Frau. Die Exzision wurde an der Grenze gegen die gesunde, nicht pigmentierte Haut hin vorgenommen. Die Abbildungen zeigen dieselben Verhältnisse, wie sie an belichteter Haut beschrieben worden sind. Bemerkenswert sind besonders die Figuren 197 bis 202; sie zeigen die allmähliche Entwicklung einer Epithelzelle zur basalen Chromatophore. Die Verbreiterung des Protoplasmasamens und das erste Auftreten feiner Ausläufer sind deutlich wahrnehmbar.

g) Pigmentbildung in der Haut von Triton- und Froschlarven (nach der Darstellung von Jarisch).

(Taf. III, Fig. 52—63.)

Die Figuren 52—57 stellen Oberhautzellen aus dem Schwanze von Tritonlarven dar. In Fig. 53—56 liegen neben dem Kern mit Saffranin rot gefärbte Kugeln, die zum Teil Vakuolen aufweisen. In Fig. 56 liegt neben diesen „safraninophilen" Substanzen eine Pigmentkugel, die in ihrem Zentrum ebenfalls eine Lücke zeigt. In Fig. 57 sind die roten Kugeln zum Teil bereits in Pigment umgewandelt. Fig. 58—60 stellen Oberhautzellen von Froschlarven dar; auch hier lassen die Pigmentkugeln eine Beziehung zum Kern erkennen. In Fig. 62 und 63 sind primäre Pigmentformen dargestellt, von denen die eine noch nicht vollständig pigmentiert ist.

h) Pigmentbildung in embryonaler Haut.

(Taf. III, Fig. 40—50.)

Untersucht wurden Schweine- und Katzenembryonen. Mehrmals hatten wir das Glück, solche Stadien bei der Untersuchung anzutreffen, in denen die Pigmentbildung noch nicht vollendet, sondern im Gange war.

In Tafel III zeigen die Figuren 50 und 51 zwei in demselben Präparat dicht nebeneinander liegende Gesichtsfelder aus der Nasenhaut

eines Katzenfötus. In der Figur 50 sind die unteren basalen Zellen bereits pigmentiert, die Kutis vollständig frei von pigmentführenden Zellen. In den höheren Zellagen weisen die Kerne auffällige Veränderungen auf; sie zeigen eine Delle, die zur Bildung eines größeren oder kleineren perinukleolären Raumes führt. In diesem liegt in allen möglichen vorher beschriebenen Formen die pyroninrote Kernsubstanz; in einzelnen Zellen tritt daneben auch Pigment auf. Figur 51 zeigt eine Stelle, die in demselben Schnitt neben dem in Figur 50 dargestellten Gesichtsfeld liegt. Die Pigmentbildung ist hier überall vollendet. Nirgends ist außerhalb des Kerns noch pyroninrote Kernsubstanz nachweisbar. Figur 64 stammt aus demselben Präparat. In dem perinukleären Raum liegt eine Pigmentkugel, deren Zentrum noch deutlich pyroninrot gefärbt ist. Figur 40 stammt aus der Epidermis eines Schweineembryos, Figur 41 bis Figur 49 aus embryonaler Katzenhaut.

i) Die Bildung des Pigments bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung.

(Taf. VI, Fig. 266, 267, 268.)

Wie ich schon im ersten Teil ausgeführt habe, ist die Bildung des Pigments innerhalb der sich regenerierenden Epidermis eine rein epitheliale. Auch hier entsteht das Pigment aus der pyroninroten Kernsubstanz. Man findet nämlich Zellen, deren perinukleäre Vakuole entweder pyroninrote Kernsubstanz oder Pigment und pyroninrote Kernsubstanz oder schließlich Pigment allein enthält.

An diesem Objekt zeigt sich nun außerdem in überraschender Weise, daß pyroninrote Kernsubstanz aus der Zelle in die Lymphräume zwischen den Epithelien austreten kann. Hier erscheint sie zum Teil in Gestalt feiner Körnchen oder in Form gröberer Gebilde oder auch in zusammenhängenden, die interzellulären Lymphspalten ausfüllenden Reihen. Auch finden wir wieder neben diesen pyroninroten Gebilden Pigment in derselben Anordnung und in derselben Form. Durch die Umwandlung der pyroninroten Masse in diese Pigmentformen entstehen, nach unserer Auffassung, jene Pigmentfiguren, die von zahlreichen Autoren als Pigmentausläufer der sogenannten Chromatophoren angesehen wurden, in Wirklichkeit aber nichts weiter darstellen, als Ausfüllungen der Lymphspalten mit Pigment (Unna, Schwalbe, Rabl, Meirowsky).

Figur 271 zeigt eine pigmentierte Epithelzelle aus demselben Präparat mit auffallend verbreitertem Protoplasmasaum. In der Epithelzelle 272, die sich durch ihre Größe von den anderen Epithelzellen unterscheidet, ist die pyroninrote Kernsubstanz vermehrt und aus dem Kern ausgetreten.

In Figur 273 zeigt der in Figur 271 abgebildete verbreiterte Protoplasmasaum eine noch stärkere Verbreiterung und feine Ausläufer, die zum Teil mit pyroninroter Kernsubstanz, zum Teil mit Pigment besetzt sind. In Figur 274 findet sich im Zelleib neben dem Pigment noch pyroninrote Kernsubstanz. Alle diese Zellen entstammen demselben Präparat, wie die in den Figuren 266 und 267 dargestellten, und zeigen die Entwicklung der einfachen Epithelzellen zu epithelialen Chromatophoren. Die sogenannten Chromatophoren der Chorium-Epidermisgrenze entwickeln sich also, wie bereits vorher gezeigt wurde, aus Epithelzellen. Daß gelegentlich auch einmal eine Kutiszelle ihre Fortsätze in die Epidermis hineinsenden kann, zeigt die Figur 276, die einem dem Sonnenlicht ausgesetzten Kaninchenohr entstammt.

k) Die Pigmentbildung in Melanosarkomen.

(Taf. VII.)

Die Stellung der Melanosarkome im System der Geschwülste ist zum Gegenstand eines vielerörterten Streites geworden, der in der Frage gipfelt, ob die Zellen, aus denen sich die Melanosarkomzellen entwickeln, ihren Ursprung in der Epidermis oder in der Kutis haben. Zwei Lehren stehen hier einander gegenüber, die in Unna und Ribbert ihre Hauptvertreter finden. Während nach Unna die Nävuszellen durch Abschnürung von den Epithelzellen entstehen, also epithelialen Ursprungs sind, sind nach Ribbert die Melanome Pigmentgeschwülste, die durch Wucherung einer spezifischen Zellart, nämlich der reichverästelten Chromatophoren, entstehen. Es ist hier nicht der Ort, näher auf diese Lehre einzugehen, da wir es uns nur zur Aufgabe gemacht haben, die Entwicklungsreihe zu zeigen, die die unpigmentierte Geschwulstzelle bis zur pigmentierten Melanosarkomzelle durchläuft.

In den Figuren 96 bis 99 ist die Vermehrung der pyroninroten, zum Teil vakuolisierten Kernsubstanz der noch nicht pigmentierten Melanosarkomzelle auffallend. In den Figuren 100 bis 115 findet man diese rote Substanz in allen möglichen Variationen der Form aus dem Kern ausgeschleudert als klumpenförmige, feinkörnige, kugelige Massen. In Figur 116 u. 117 ist die Zelle in Teilung. Das Chromatin der Zelle in Figur 117 ist durch die Fixierung in Alkohol verklumpt, das Protoplasma von pyroninroter Kernsubstanz durchsetzt. In Figur 116 liegt zwischen den roten Körnchen feinkörniges Pigment, das in Figur 117 an den Rand der Zelle gewandert ist. In Figur 119 ist der Zellcharakter nicht mehr gewahrt; man findet nur eine diffuse Pigmentkörnelung mit eingelagerter pyroninroter Substanz. Figur 120 entstammt einem mit Karmin gefärbten Präparat der Sammlung der Breslauer Klinik. Man sieht im Protoplasma eine große und zwei kleine rote Kugeln; aus demselben Präparat stammen auch die Figuren 124

und 125. In Figur 124 ist der Kern nicht differenzierbar. An dem einen Rande der Zelle liegt neben grobkörnigem Pigment eine größere und eine kleinere Pigmentkugel, am unteren Rande eine Kugel aus roter Substanz. In Figur 125, die eine Zelle aus demselben Melanosarkom darstellt, sieht man am Rande der Zelle zahlreiche größere und kleinere rote Kugeln, deren Ränder deutlich braun pigmentiert sind. Auch Figur 128 zeigt neben einer großen, doppelt konturierten Pigmentkugel kleine, rot gefärbte, kugelige Gebilde, die zum Teil bereits in Pigment verwandelt sind. Der unkenntliche Zelleib ist durchsetzt mit Körnchen aus Pigment und pyroninroter Substanz. Die Figuren 128, 131, 132, 134 zeigen neben pyroninroter Substanz feinkörniges Pigment. In Figur 135 ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob der Farbenton der gröberen und feineren Granulationen als rot oder braun zu bezeichnen ist. Die Figuren 141 bis 143 zeigen häufig in Melanosarkomen vorkommende, entweder garnicht pigmentierte oder zum Teil pigmentierte oder vollständig pigmentierte Haufen von gröberen und feineren Körnchen.

In den Figuren 144 bis 148 sind wiederum alle Übergänge von rot gefärbten Kugeln zu braunen Pigmentkugeln nachweisbar. In Figur 149 ist aus zwei Gesichtsfeldern ein Übersichtsbild zusammengestellt, das die gesamten Veränderungen der pyroninroten Kernsubstanz im Kern und außerhalb des Kerns enthält. In „Fl." ist die von Lukjanow und Albrecht beschriebene „flaschenhalsförmige" Ausziehung des Nukleolus dargestellt. In „Me" ist die Verlötung der pyroninroten Kernsubstanz mit der Kernmembran sichtbar.

I) Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut.

a) in vom Körper losgelöster Haut, die nach dem im ersten Teil dieser Arbeit angegebenen Verfahren mit der Quarzlampe belichtet wurde, wurden bei der mikroskopischen Untersuchung alle Bilder wiedergefunden, die die Belichtung normaler Haut ergeben hatte.

b) bei Einwirkung höherer Temperatur (im Paraffinschrank), ein Versuch, den ich im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben habe, findet man bei der mikroskopischen Untersuchung vor dem Auftreten des Pigments, entsprechend den Angaben von C. Cone, mit Sudan und Scharlachrot darstellbares Fett. Ob diese Fettbildung zur Entstehung des Pigments in irgend einer Beziehung steht, darüber kann zurzeit nichts Sicheres ausgesagt werden. Außer Fett findet man in in Alkohol fixierten Präparaten vor der Pigmentbildung eine Vermehrung der pyroninroten Kernsubstanz und massenhafte Ausstreuung derselben ins Protoplasma. An diesem Objekt ließen sich besonders deutlich alle Übergänge zwischen pyroninroter Kernsubstanz und Pigment nachweisen, so daß man im einzelnen Falle nicht mit Sicherheit ent-

scheiden konnte, ob die vorhandenen Körnchen den Farbenton des Kernfärbemittels zeigten oder als Pigmentkörnchen aufgefaßt werden mußten.

m) Pigmententstehung bei der Regeneration ausgezogener Haare.

(Taf. III, Fig. 39.)

Epilationsversuche sind hauptsächlich an schwarzen Kaninchenhaaren ausgeführt worden. Das neu entstandene Pigment war rein epithelialer Natur. In einigen Fällen, in denen die Pigmentbildung gerade im Gange war, wurde wiederum das Phänomen der Vermehrung und Ausstoßung der pyroninroten Kernsubstanz aufgefunden. Figur 39 zeigt die äußere Wurzelscheide eines nach der Epilation regenerierten schwarzen Kaninchenhaares.

n) Pigmentbildung in der Kutis.

(Taf. IV, Fig. 203—228. Taf. VI.)

Die Anschauungen über das Pigment der Kutis sind, wie schon im ersten Teil angeführt wurde, sehr großen Schwankungen und Änderungen unterworfen gewesen. Während von Kölliker an fast alle Autoren ausschließlich der Kutis und nicht der Epidermis die Fähigkeit zur Pigmentbildung zusprachen, bewegen sich die letzten Arbeiten (Wieting und Hamdi) auf dem Boden der Anschauung, daß es überhaupt kein in der Kutis originär entstandenes Pigment gibt, sondern daß alles Pigment, das man hier findet, aus der Epidermis eingewandert ist. Ich selbst habe nach meinen ersten Untersuchungen angenommen, daß das Pigment der Kutis hämoglobinogenen Ursprungs sei. Diese Anschauung hat sich im Laufe der weiteren Untersuchung als erweiterungsbedürftig herausgestellt. Es gibt nämlich, außer dem hämoglobinogenen Pigment, auch noch echtes, autogen entstandenes, melanotisches Pigment in der Kutis, das seinen Ursprung ebenfalls der pyroninroten Kernsubstanz verdankt. Bei der spindeligen Form der Kutiszellen und ihrer geringen Größe war es sehr viel schwieriger, Veränderungen an ihren Kernen nachzuweisen, als an den Kernen der Epidermiszellen. Nur ein mühsames Studium ermöglichte es, die in der Tafel 4 abgebildeten Veränderungen aufzufinden. Die Figuren 203 bis 218 stammen aus der Kutis eines Melanoms, teils auch aus der Kutis eines schwarzen Kaninchenohres, an dem die Haare zum Studium der Neubildung ausgezogen waren. Das Tier wurde in einem offenen Käfig gehalten und war dadurch ständig der Wirkung des Lichtes ausgesetzt. Im Gegensatz zu unseren Befunden an belichteter Kaninchenkörperhaut kommt es am Ohr dieses Tieres, außer zu einer intensiven epithelialen Pigmentbildung, auch zu einer Vermehrung des Kutispigments (s. auch die Befunde von Post und Wieting und Hamdi).

Wir sehen an den genannten Figuren die pyroninrote Substanz zum Teil in gröberen Gebilden, zum Teil in feineren Körnchen im Kern und außerhalb des Kerns im Zytoplasma liegen und beobachten wieder dieselben Erscheinungen, wie an den Epidermiszellen: Auftreten von Pigment neben der roten Substanz und zwar in größeren Klumpen oder feineren Körnchen; in den fertigen Pigmentzellen konnte keine rote Substanz mehr gefunden werden. Dieselben Erwägungen, die früher angestellt wurden, führten auch hier zu der Annahme der Abstammung des Pigments aus der pyroninroten Kernsubstanz.

In der Kutis fast des ganzen Körpers kommen nun auch die von Ehrlich zum erstenmal beschriebenen „Mastzellen“ vor, deren Beziehung zur Pigmentbildung schon häufig besprochen worden ist. Wir wollen nun die Ergebnisse unserer auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen mitteilen.

Die Figuren 229 bis 236 stammen aus belichteter Haut und zwar aus etwas späteren Stadien, als sie in der Tafel I, Figur 1 und 2 abgebildet sind. In meiner Arbeit über die Wirkung des Finsenlichtes auf die normale und tätowierte Haut habe ich bereits auf die Tatsache hingewiesen, daß zu einem gewissen Zeitpunkt nach der Bestrahlung eine auffällige Vermehrung der Mastzellen stattfindet. Damals beobachtete ich in den Epidermiszellen pyroninrote Gebilde, die von Unna als „Granoplasma“ angesprochen wurden, deren Bedeutung als „pyroninrote Kernsubstanz“ durch ihre Beziehungen zum Kern als erwiesen angesehen werden muß. Bei der Durchsicht meiner Präparate bemerkte ich damals eine gewisse Zahl nicht metachromatischer Mastzellen in der Kutis, deren Granulationen pyroninrot waren. Unna nahm damals an, daß diese Erscheinung auf eine Aufnahme des aus der Epidermis ausgeschwemmten Granoplasmas zurückzuführen sei. Weitere Untersuchungen haben mir jedoch gezeigt, daß diese roten, nicht metachromatischen Granula in der Weise entstehen, daß der Kern, ebenso wie in den Epidermiszellen, auch in den Kutiszellen pyroninrote Substanz an das Zytoplasma abgibt, die sich feinkörnig oder grobkörnig anordnet und so zur Entstehung der nicht metachromatischen Mastzellen führt. Figuren 229, 230, 231 zeigen in belichteter Haut, Figuren 238 bis 247 in der Haut von Elephantiasis die Ausstoßung der roten Substanz ins Zytoplasma. Durch immer stärker werdende Tätigkeit des Kerns wird das Zytoplasma mit dieser roten Substanz überladen, und es kommt schließlich zu derselben Anordnung, wie sie in den meisten Zellgranulationen gefunden wird (Figuren 232, 233, 248—250, 256 u. 257).

Diese Mastzellen unterscheiden sich von den echten Mastzellen durch das Fehlen der Metachromasie. Ich bezeichne sie daher

als unreife Mastzellen. Die Granulationen reifen nun, indem sie metachromatisch werden. Überrascht man die Zellen bei diesem Prozeß, so findet man häufig neben metachromatischen Granulationen nicht metachromatische (Figuren 251 und 252). Erst wenn die Metachromasie vollendet ist, d. h. wenn die Mastzelle „reif" ist, sind nicht metachromatische Mastzellengranulationen nicht mehr aufzufinden. Mitunter beobachtet man auch, daß die eine Hälfte der Mastzelle reife, die andere Hälfte unreife Granulationen aufweist, was schon von Rheindorf beschrieben worden ist.

Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Kreibich und des Herrn Dr. Bohač-Prag bin ich in den Besitz von Präparaten von Urticaria pigmentosa gelangt. Durchmustert man solche Präparate mit guten Apochromaten, so findet man da, wo Mastzellen entstehen, eine massenhafte Ausstreuung von Chromatin. Daß es sich hierbei nicht um Protoplasma-, sondern um Kernprodukte handelt, geht nicht nur aus der kräftigen pyroninroten Färbung bei Anwendung der Methylgrün-Pyronin-Methode hervor, sondern auch aus der Lagebeziehung dieser Substanz zum Kern. Die Chromatingranula treten in zweierlei Form auf und zwar in Gestalt von feinsten oder gröberen Körnchen. In denselben Zellen findet man Gebilde, die diesen beiden Formen genau entsprechen, aber sie treten nicht mehr als pyroninrote oder methylenblaue Körnchen, sondern in der entsprechenden Metachromasie auf. Aus diesem Verhalten schließen wir, daß die Mastzellengranulationen in der Weise entstehen, daß aus dem Kern eine färberisch differenzierbare Substanz ins Protoplasma übertritt, in diesem zunächst in der angewandten Farbe erscheint und dann erst metachromatisch wird.

Diese Ansicht ist nicht neu, sondern bereits von Staffel und Weidenreich ausgesprochen worden. Staffel beobachtete inmitten von Infiltrationszellen solche Zellen, deren Protoplasma leicht rötlich tingiert, völlig homogen und oft nur schwer wahrzunehmen war. Der Kern enthielt einen intensiv gefärbten Nukleolus. Zellen, die einem vorgeschrittenen Stadium angehörten, ließen eine über das ganze Plasma verbreitete feinste Körnelung erkennen, die intensiv rot gefärbt erschien. Staffel schließt, daß der mit dem Auftreten der Körnelung gleichzeitig eintretende Verlust des Kerns an Nukleolarsubstanz es wahrscheinlich mache, daß die Ausbildung des Granoplasmas dieser Zelle auf dem Austritt von nukleolärer Substanz beruht. Auch Weidenreich hat sich bezüglich der Mastleukozyten auf den Standpunkt eines karyogenen Ursprungs der Granulationen gestellt.

Eine Beziehung der Mastzellen zu den Pigmentzellen ist, wie schon früher angeführt wurde, von Bogoliabski, Köbner, Karg, Philippson,

Wermann, Rheindorf u. a. angenommen worden*). In Ergänzung meiner Angaben im I. Teil (s. pg. 25) teile ich hier die Versuchsergebnisse Rheindorfs mit, die sich zum Teil mit meinen eigenen Angaben decken.

In Sommersprossen fand Rheindorf zahlreiche Mastzellen, die teils deutliche Mastzellen, teils Chromatinkörnchen erkennen ließen, zum Teil auch neben den Mastzellengranula Pigmentkörnchen führten. Um nun zu beweisen, daß die Pigmentbildung in den Sommersprossen tatsächlich mit der Einwirkung des Lichtes im Zusammenhange steht, ließ Rheindorf Sonnenlicht auf seinen Unterarm einwirken und fand bei einer später vorgenommenen Exzision in der Haut einen auffallend großen Gehalt an Mastzellen: „Ich lege Wert auf die Tatsache, daß bei der Bestrahlung durch die Sonne mit der Pigmentierung Hand in Hand eine Zellvermehrung im Korium auftritt. Die Zellen sind teils pigmentiert, teils unpigmentiert: sie haben beide charakteristische Fortsätze in den verschiedensten Richtungen, die nicht-pigmentierten Zellen geben eine metachromatische Färbung und gelegentlich ist beides in einer Zelle anzutreffen. Auch sind zahlreiche Zellen vorhanden, deren Ausläufer teils metachromatisch, teils schwach mit Methylenblau gefärbt sind.“ Rheindorf kommt zu dem Schluß: die nachweislichen Bindegewebszellen geben in ihrem Jugendstadium bei der Färbung mit polychromem Methylenblau Mastzellengranula, haben charakteristische längere oder kürzere Ausläufer, in denen unter Umständen Mastzellen- sowie Pigmentgranula färberisch darstellbar sind. Häufig behalten die Ausläufer bei der Färbung auch einen schwachen Farbenton von Methylenblau. Ich halte also die Mastzellen von der beschriebenen charakteristischen Form für die Jugendformen der Chromatophoren, bei denen als Zwischenstufen wahrscheinlich Zellen der zuletzt beschriebenen Art in Betracht kommen dürften, da ich in meinen Präparaten Zellen traf, in deren verschiedenen Ausläufern metachromatisch Rot und gleichzeitig Blaufärbung eingetreten war neben solchen, in deren leicht bläulich gefärbten Ausläufern Pigmentkörnchen auftraten. Der Befund von Mastzellen- und Pigmentgranula scheint darauf hinzuweisen, daß diese beiden Zellformen auch direkt ineinander übergehen können.“

Der also von verschiedenen Autoren erhobene Befund des gleichzeitigen Vorkommens von Mastzellengranulationen und Pigment

*) Jadassohn (s. pag. 26) konnte in Mastzellen keine Pigmentkörnchen auffinden. Ich selbst habe trotz aufmerksamsten Suchens ebenfalls lange Zeit Pigment und Mastzellengranulationen nicht gleichzeitig in einer Zelle gefunden. Erst in den Präparaten von Urticaria pigmentosa konnte ich diesen Befund einwandsfrei erheben.

in einer einzigen Zelle läßt immer noch die Möglichkeit zu, daß beide Granulationen nebeneinander vorkommen, und daß dieses Nebeneinander noch nicht das Nacheinander beweist, zumal C. Cone unter Eugen Albrechts Leitung festgestellt hat, daß Zellen vom Typus der Mastzellen bald Pigmentgranula, bald Fett, bald Mastzellengranulationen enthalten können.

Es sprechen nun doch eine Reihe von Gründen dafür, daß die Mastzellengranulationen in Pigment übergehen können. Überall, wo das Licht in intensiver Weise auf die Haut einwirkt, kommt es zur Bildung von Pigment. Dieses Pigment liegt nicht nur in der Epidermis, sondern auch in der Kutis, in der es in mehr oder weniger verzweigten Zellen auftritt. Außer diesen sogenannten „Chromatophoren", treten aber auch in belichteter Haut Mastzellen auf, (Rheindorf, Meirowsky) deren Granulationen, wie oben gezeigt wurde, Abkömmlinge der pyroninroten Substanz sind.

Wie wir in diesem Kapitel ausgeführt haben, entsteht auch in der Kutis das Pigment autogen in Bindegewebszellen aus pyroninroter Kernsubstanz.

Wir haben also gesehen, daß dieselbe Kernsubstanz das eine Mal zu Mastzellengranulationen, das andere Mal zur Bildung von Pigment führt. Mastzellengranulationen und Pigment stellen also nur zwei verschiedene Entwicklungsrichtungen derselben Muttersubstanz dar. Wenn wir nun häufig Mastzellen zum Teil mit Pigmentkörnern, zum Teil mit echten Mastzellengranulationen angefüllt finden und annehmen, daß beide aus derselben Substanz hervorgehen, so ist der Schluß berechtigt, daß die Mastzellengranulationen in Pigmentkörner übergehen können. Das gleichzeitige Vorkommen von Mastzellengranulationen und Pigment in einer Zelle zeigt also die Neigung der Mastzelle an, in eine Chromatophore überzugehen. So werden überall, wo ein bekannter oder unbekannter Reiz zur Pigmentbildung führt, auch Mastzellen in großer Zahl gebildet (Naevus, belichtete Haut, Urticaria pigmentosa usw.). Hier sei auch noch daran erinnert, daß das Pigment der Mastzellen und vieler Kutiszellen bei Färbung mit polychromem Methylenblau und Differenzierung in Glyzerinäther sich grünlich färbt im Gegensatz zum Epidermispigment, das seinen braunen Farbenton beibehält. Hierauf hingewiesen zu haben, ist ein Verdienst Unnas. Es wäre also gar nicht undenkbar, daß ein chemischer Unterschied, der in der Färbung zum Ausdruck kommt, darauf beruht, daß in der Kutis das Pigment in einer Reihe von Zellen nicht direkt aus unserer pyroninroten Kernsubstanz gebildet wird, sondern auf dem Umwege über die Mastzellengranulationen, und daß die chemischen Verschiebungen, die die

Kernsubstanz auf diesem Wege erfährt, auch schließlich noch in ihrem Endprodukt zum Ausdruck kommen. Mastzellen sowohl, wie die anderen Pigmentzellen der Kutis besitzen Ausläufer und Verzweigungen. Zum Unterschied von den epithelialen Melanoblasten bezeichnen wir diese als „Kutismelanoblasten".

Aber auch ohne jegliche Mitwirkung von Zellen können in der Kutis Pigment und pigmentähnliche Gebilde entstehen, nämlich aus Hämoglobin.

o) Hämoglobin und Pigment.

(Taf. II, Fig. 37 und Fig. 38.)

Über die Frage, ob sich aus Hämoglobin echtes melanotisches Pigment entwickeln kann, existiert bereits eine große Literatur. Auf einige besonders wichtige Arbeiten werden wir bei der Zusammenfassung unserer Resultate zurückkommen und begnügen uns hier damit, eine Beobachtung mitzuteilen, die wir an der schwarzen Taubenfeder gemacht haben. Extrahiert man Tauben die schwarzen Halsfedern mit einer gewissen Energie, so daß es zu einer kleinen Blutung kommt, so findet man bei der Regeneration der Taubenfeder vom dritten Tage ab in den aus der Blutung entstandenen Hämoglobinkonglomeraten schwarze kugel- und nadelförmige Kristalle, die die Eisenreaktion nicht geben und durch H_2O_2 ebenso zu bleichen sind, wie das melanotische Pigment des epidermoidalen Anteiles der Taubenfeder. Sehr auffällig ist das Verhalten der weißen Taubenfeder. Extrahiert man diese in derselben Weise, so findet sich bei der Regeneration der Pulpa ebenfalls eine Ausscheidung von Hämoglobin in Klumpen und Kugeln, aber es kam in keinem einzigen von mir untersuchten Falle zur Bildung der eben beschriebenen nadelförmigen Kristalle. Ob diese Beobachtung allgemeine Bedeutung besitzt, wage ich nicht zu entscheiden.

Die eben beschriebenen schwarzen, nadelförmigen Kristalle habe ich mehreren Anatomen und Pathologen demonstriert. Niemand aber konnte mir sagen, ob hier echtes melanotisches Pigment oder ein bekanntes Hämoglobinderivat vorliege. Albrecht vermutete, daß es sich um Hämosiderin handelt. Dem widersprach aber der negative Ausfall der Eisenreaktion. Andererseits kann ich mich auch nicht entschließen, anzunehmen, daß es sich hier um echtes melanotisches Pigment handelt, wenn auch die Depigmentierung mittels H_2O_2 einen gewissen Hinweis nach dieser Richtung zu geben scheint. Dieser Punkt bedarf also noch der weiteren Aufklärung.

p) Entstehung des Augenpigments.

(Taf. VIII, Fig. 277—321.)

Untersucht wurden zahlreiche Rinderembryonen, die möglichst schnell nach der Tötung der Tiere von Herrn Dr. Hellmich in Herrmannscher Flüssigkeit fixiert wurden, in der das Platinchlorid durch Palladiumchlorür ersetzt war. Da man bei dieser Fixierung mit der vorher angegebenen Zusammensetzung der Pappenheimschen Farblösung eine gute Differenzierung zwischen Kern und pyroninroter Kernsubstanz nicht erzielt, habe ich versucht, die Methode zu ändern und bin dadurch zum Ziele gekommen, daß ich der Farblösung vor dem jemaligen Gebrauch eine kleine Messerspitze Pyronin zusetzte. Mit dieser mit Pyronin gesättigten Lösung gelingt die Darstellung des Kerns und der Nukleolen in der Weise, daß der Kern sich blau-grün färbt und die Nukleolen rot. Leider war dieser Erfolg nicht konstant, und es überwog mitunter, besonders an dickeren Schnitten, die gesamte Rotfärbung aller Zellbestandteile.

Die Figuren 277—281 zeigen die Retina eines Rinderembryos. Die rote Substanz ist fast in allen Zellen vermehrt. In Figur 277 liegt sie auf der Grenze zwischen Kern und Protoplasma. Es ist ferner auffallend, daß das Pigment fast immer in der Nähe des Kerns auftritt und der Kernmembran anliegt. Man findet es in der Retina entweder in Form von Nadeln oder von Kugeln.

Die Figuren 282 bis 321 entstammen Präparaten von Rinderembryonen späterer Stadien und zeigen die Entwicklung des choreoidalen Pigments. Hier sei zunächst an die ausgezeichnete Arbeit Rieckes erinnert, durch die es sichergestellt ist, daß die Zellen der Choreoidea ihr Pigment selbst bilden und es nicht aus der Retina erhalten, wie Wieting und Hamdi anzunehmen geneigt sind.

In Figur 282 ist der Kern diffus rot gefärbt; rote Substanz liegt an der Grenze zwischen Kern und Zelle. Außerhalb der Zelle befinden sich zwei runde, rot gefärbte, gleichmäßig kugelige Gebilde. In Fig. 284 ist der Übertritt jener Kernsubstanz ins Protoplasma nachweisbar. In den Figuren 285, 286, 288, 289 liegt die pyroninrote Substanz außerhalb der Zelle. In Fig. 289 findet sich im Gewebe eine ganze Aussaat in Form von Kugeln und Nadeln neben braunen und dunkelbraunen, zum Teil doppelt konturierten Pigmentgebilden. Die Figuren 290 bis 322 entstammen anderen Präparaten und zeigen überall dieselben Bilder. Ganz besonders sei auf die allmähliche Entwicklung hingewiesen, die die farblose Kernsubstanz bis zum fertigen Pigment durchläuft. Bei Darstellung mit Methylgrün-Pyronin findet man diese Substanz rot, dann rotbraun (Figur 311), braun (309), braun-schwarz (318, 319) und dann schwarz (Figur 314, 315, 316); außerdem sind Zellen abgebildet, deren

Granulationen verschiedene Färbungen aufweisen (Figur 304 rot, braunschwarz, schwarz usw.).

Ferner wurden zahlreiche Untersuchungen am bebrüteten Hühnchenei angestellt und an diesem Objekt die Bildung des retinalen Pigments studiert. Für die Frage der Pigmentbildung erwies es sich jedoch als ungeeignet, da die Fixierung des wasserreichen Gewebes nicht exakt gelang.

Siebentes Kapitel.

Zusammenfassung.

Fassen wir nun unsere an den verschiedensten Objekten erhobenen Befunde einheitlich zusammen, so ergibt sich folgendes:

1. Überall, wo es zur Pigmentbildung kommt, geht dieser eine Vermehrung von pyroninroter Kernsubstanz im Kern voraus, gleichgültig, ob die Pigmentbildung durch Belichtung (belichtete Menschen- und Kaninchenhaut) oder durch die Entwicklung (embryonale Haut, Pigment bei Tritonlarven, Augenpigment usw.) oder durch unbekannte Ursachen (Naevus, Melanosarkom) bedingt ist.
2. Es finden sich eine Reihe von Bildern, die den Schluß zulassen, daß die pyroninrote Kernsubstanz in die Kernmembran überfließt (Taf. VII, Fig. 136, 149).
3. In dem nun folgenden Stadium finden wir die pyroninrote Kernsubstanz entweder im Übergange vom Kern zum Protoplasma (Taf. I, Fig. 1, 2. Taf. VI, Fig. 2) oder der Kernmembran direkt anliegend (Taf. VII, Fig. 100, 149. Taf. I, Fig. 1 u. 2 usw.).
4. Schließlich finden wir sie mit dem größten Teil ihrer Masse im Protoplasma und endlich vollständig im Protoplasma liegen.
5. Die pyroninrote Kernsubstanz erscheint im Protoplasma entweder in Gestalt kugeliger oder feinkörniger oder verschieden geformter Gebilde.
6. Diese primären pyroninroten Gebilde zeigen häufig an ihrem Rande eine deutliche Pigmentfärbung, während ihr Zentrum noch rot ist (Taf. III, Fig. 64, 57, 63. Taf. VII, Fig. 124, 128, 145, 146, 147. Taf. VI, Fig. 275).
7. Es treten ferner Pigmentformen auf, welche nichts mehr von roter Substanz erkennen lassen, in ihrer Form jedoch der pyroninroten Kernsubstanz entsprechen.
8. Das Pigment zeigt nicht sogleich seinen endgültigen Farbenton, sondern alle Nuancen von der pyroninroten Kernsubstanz bis zum tiefen Schwarz (Taf. VIII).

Aus diesem Verhalten schließen wir, **daß die rote Kernsubstanz in Pigment übergeht.**

Wie sich aus den Abbildungen ohne weiteres ergibt, unterliegt der Austritt der pyroninroten Substanz aus dem Kern außerordentlichen Schwankungen. Er ist in Tafel I so außerordentlich stark, daß er das ganze Bild beherrscht, in der embryonalen Retina so spärlich, daß der Austritt der pyroninroten Substanz nur durch mühsame Untersuchungen aufgefunden werden kann. Diese Erscheinung findet darin ihre Erklärung, daß, wie E. Albrecht sagt, unter physiologischen Verhältnissen der Stoffaustausch zwischen Kern und Protoplasma so glatt und geräuschlos von statten geht, daß es zu einem für uns wahrnehmbaren Bildwechsel gar nicht kommt. Erst die pathologische Verzerrung, gelegentlich auch eine besondere Steigerung der Vorgänge legt die Beziehung klarer. Die Belichtung der Haut mit einer starken und intensiven Lichtquelle, die zu einer intensiven Pigmententwicklung führt, muß als eine abnorme Steigerung des normalen Vorganges der Sonnenbelichtung angesehen werden, daher ist hier die Pigmentbildung ebenso überstürzt, wie die Erscheinungen am Kern, die zu ihr führen. Überall aber, wo die Pigmentbildung langsam vonstatten geht, (Sonnenbelichtung, Melanome, Choreoidea und Retina) läuft der ganze Vorgang langsamer und ruhiger ab; deshalb sind auch die Erscheinungen, die zur Pigmentbildung führen, schwerer aufzufinden.

Meine Ergebnisse stehen also in vollem Einklang mit der Auffassung von der Entstehung des melanotischen Pigments, wie sie besonders eingehend von Robert Rössle begründet worden ist.

An dieser Stelle will ich noch einmal auf die Beziehungen des Hämoglobins zur Pigmentbildung eingehen, ohne die große Literatur über diesen Gegenstand aufzurollen. Die Annahme, daß der Blutfarbstoff die Muttersubstanz des melanotischen Pigments ist, zieht sich wie ein roter Faden durch die Vorstellungen aller Naturforscher, so sehr, daß Ehrmann in einer seiner Arbeiten diese Ansicht als eines der bestbegründeten aller Gesetze der Biologie ansieht. Experimentelle Stützen für diese Anschauung glaubten Quincke, M. B. Schmidt u. a. erbracht zu haben, obwohl sich gerade M. B. Schmidt dagegen verwahrt, daß er selbst etwa den lokalen Übergang eines Blutergusses in melanotisches Pigment beschrieben hätte und ausdrücklich betont, es sei einer solchen Annahme gegenüber bemerkenswert, daß es nie gelungen ist, auch nur an einem Teile der Pigmentkörner der normalen Kutis mikrochemisch Eisen nachzuweisen. Im Gegensatz zu den meisten Autoren glaubt Schwalbe, daß nicht notwendigerweise das Hämoglobin, sondern das Blutplasma

derjenige Körper sei, dem pigmentbildende Eigenschaften zukommen. Er nimmt an, daß in allen Fällen, in denen es zu einer epithelialen Pigmentierung kommt, die pigmentbildende Substanz als farblose Flüssigkeit durch Vermittelung der zuerst von Leydig bei Wirbellosen entdeckten, von Pfitzner und Sarrasin genauer beschriebenen, und von Key und Retzius, sowie von Arnold dargestellten feinen Lymphwege in die interzellularen Lücken des Epithels gelangt, und daß das Pigment aus dieser farblosen Flüssigkeit durch eigene Tätigkeit der Epithelzellen körnig ausgeschieden wird. Als Beweis dafür, daß ein physiologisches Pigment direkt aus dem Blutfarbstoff hervorgehen könne, führt Schwalbe die Pigmentierung der Uterusschleimhaut brünstiger Tiere an, wie sie von Altmann, Bonnet u. a. beschrieben worden ist.

So reizvoll und verlockend eine solche Vorstellung auch sein mag, so wird sie, wenigstens für das epitheliale Pigment und für den größten Teil des Kutispigments, durch die Klinik und durch das Experiment widerlegt.

Wenn, wie schon Kaposi ausgeführt hat, das melanotische Pigment der Haut irgend etwas mit dem Hämoglobin oder, wie wir hinzusetzen wollen, mit dem Blutplasma zu tun hätte, so würden alle Erscheinungen des Pigmentschwundes für uns unerklärlich sein. An der Stelle, wo das Leukoderm auftritt, besteht ein normales Rete und eine normale Aufnahmefähigkeit desselben für Blutplasma und Blutfarbstoff. Weshalb läßt es nun dieses fahren, und weshalb gewinnt es nach einiger Zeit wieder seine Rezeptionsfähigkeit? Wie sollen wir die allgemeine Unfähigkeit zur Pigmentbildung, die im Albinismus zum Ausdruck kommt, erklären und wie die Vermehrung des Pigments an der Linea alba während der Gravidität? Sollen wir annehmen, daß in allen diesen Fällen diese Zellen gerade die Fähigkeit, Blutplasma oder Hämoglobin zu verarbeiten, verloren haben und dann zeitweise wieder gewinnen? Wäre es nicht richtiger, diese Störung auf pathologische Veränderungen, die die Zelle selbst betreffen, zurückzuführen?

Daß diese Ansicht richtig ist, dafür können wir einen exakten Beweis durch unsere Untersuchungen der Pigmentbildung an vom Körper losgelöster Haut erbringen.

Während hier die Pigmentbildung vor sich geht, ist die Zirkulation aufgehoben. Es kann also weder Hämoglobin, noch Blutplasma in die Kapillaren und von diesen in die Lymphspalten der Epidermis gelangen. Wollte man dennoch die Reste von Blutfarbstoff, die auch in der exzidierten Haut vorhanden sind, für die Entstehung des Pigments verantwortlich machen, so müßte man mit einem ungeheueren Mißverhältnis rechnen, denn die Masse des neu gebildeten Pigments steht in keinem Verhältnis zu den Spuren von Hämoglobin, die im Gewebe zurückgeblieben sind. Wollte man sich aber auch darüber hinwegsetzen,

so müßte man eine Erklärung dafür finden, daß diese Spuren gerade in die Epidermis gelangen sollen und nicht auch in alle anderen oberflächlichen Punkte des gesamten Hautstückchens, die denselben physikalischen Bedingungen unterworfen sind. Da die Pigmentbildung von Tag zu Tag zunimmt, so müßte ein dauernder Zufluß von chromogenem Material vorhanden sein.

Aus welchem Material soll nun das weitere Pigment gebildet werden, wenn das vorhandene Hämoglobin aufgebraucht ist? Auf alle diese Fragen bleibt die Theorie von der Abstammung des melanotischen Epidermispigments aus Blutfarbstoff oder Blutplasma die Antwort schuldig, und wir sind um so mehr berechtigt, uns auf den Standpunkt zu stellen, daß das Pigment ein Produkt des Eiweißmoleküls ist, als diese Annahme sich mit den Versuchen deckt, die ich in diesem Teil meiner Arbeit beschrieben habe, und die beweisen, daß die Muttersubstanz des Pigments in einer färberisch differenzierbaren Kernsubstanz zu suchen ist. Können wir also hier mit voller Sicherheit die hämoglobinogene Natur des melanotischen Pigments ablehnen, so bleibt die Möglichkeit bestehen, daß es neben unserem aus Kernsubstanz gebildeten Pigment auch noch Pigmente gibt, die vom Blutfarbstoff abstammen.

Wir wollen auch noch auf diese Möglichkeit mit einigen Worten eingehen und verweisen bezüglich der Einzelheiten auf das ausgezeichnete Sammelreferat von Fürths.

Die widersprechenden Angaben über den Schwefel- und Eisengehalt des melanotischen Pigments lassen sich nach v. Fürth dadurch erklären, daß weder der Schwefel, noch das Eisen für die Vorgänge der Melaninbildung unentbehrlich sind. Für die Frage der Beziehungen des melanotischen Pigments zum Melanin sind besonders die Versuche Spieglers wichtig. Spiegler stellte durch ein bestimmtes Verfahren Präparate her, die er als Pigmentsäuren bezeichnete. Die ungefärbten Pigmentsäuren aus weißen Haaren zeigten die Eigentümlichkeit, sich in Ammoniak mit schwarzer Farbe zu lösen; das Ammoniak schien als farbstoffbildende Komponente in die hellen Pigmentkörper einzutreten. Der Versuch Spieglers, durch energische Reduktion von Haarmelanin mit Jodwasserstoffsäure und Jodphosphor Hämopyrrhol zu erhalten, d. i. ein Produkt, das unter gleichen Verhältnissen aus dem Hämatin gewonnen werden kann, fiel negativ aus. Auch das Augenpigment gab nicht die Hämopyrrholreaktion. Damit hält Spiegler die Ansicht von dem hämoglobinogenen Ursprung des melanotischen Haar- und Augenpigments für endgültig erledigt.

v. Fürth faßt die Anschauungen der Mehrzahl der Autoren in folgenden Worten zusammen: Von einer Erkenntnis der chemischen Natur der Melanine sind wir noch sehr weit entfernt. Als das konstanteste

Spaltungsprodukt der Melanine dürfte das Indol zu betrachten sein, das sicherlich nicht auf eine Eiweißbeimengung bezogen werden kann; hat doch z. B. Landolt gefunden, daß auch fünfstündiges Kochen von Melanin mit rauchender Salzsäure, wodurch Eiweiß mit Sicherheit entfernt wird, die Indolbildung bei der nachfolgenden Kalischmelze nicht aufhebt. Die meisten Autoren halten daher die Melanine für heterozyklische, zur Indolgruppe in Beziehung stehende Verbindungen.

Als eine weitere Stütze für diese Auffassung kann die Analyse der durch Schmiedeberg aus Eiweißstoffen und konzentrierten Mineralwässern hergestellten künstlichen Melanine angesehen werden, denn auch diese lassen ihre Beziehung zu den im Eiweißmolekül enthaltenen zyklischen Komplexen dadurch erkennen, daß sie bei der Kalischmelze reichlich Indol und Skatol geben.

Die Entscheidung der Frage, ob Melanin aus Hämoglobin entstehen könne, wird nun noch besonders dadurch erschwert, daß, wie Samuely hervorhebt, mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß „nicht die wenigen Prozente Hämatin im Hämoglobin, sondern das in zwanzigfacher Menge vorhandene Globin die Muttersubstanz eisenfreier Pigmente sein könnte. Daß das Globin die Fähigkeit besitzt, melaninähnliche Farbstoffe zu bilden, geht wohl aus der Anwesenheit leicht farbstoffbildender Gruppen in demselben hervor (Tyrosin, Skatolgeruch bei der Kalischmelze). Auch die Beobachtung von Hausmann ist zu erwähnen, wonach das Globin beim Kochen mit Salzsäure reichlich schwarzen Farbstoff liefert. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch das Hämatin nach Verlust seines Eisens durch intrazelluläre Vorgänge in ungefärbte Verbindungen übergehen, in dieser Form in andere Zellen hineindifferenzieren und hier Anlaß zur Pigmentbildung bieten könne. Endlich besteht auch noch die Möglichkeit, daß die chromogene Gruppe des Eiweißes und des Hämatins in letzter Instanz identisch ist, so daß aus ihr, je nach Umständen, einmal Hämatin, das andere Mal ein ‚Melanin' hervorgehen könne."

Diese Darstellung charakterisiert am treffendsten die ganze Schwierigkeit der Frage der Bildung von Melanin aus Hämoglobin. Wir werden gewiß voll und ganz unterschreiben können, was N. Sieber darüber sagt: „Es ist ein bequemer, aber naiver Standpunkt, daß jedes schwarze Pigment oder braune Pigment im Organismus vom Blutfarbstoff abstammt." Wir werden aber auch andererseits die endgültige Entscheidung dieser Frage dem physiologischen Chemiker überlassen müssen, da sie nur auf dem Wege der chemischen Analyse, nicht aber der biologischen und histologischen Forschung zu lösen ist. Wie weit unsere bereits geschilderten Befunde geeignet sind, die Bildung von Melanin aus Hämoglobin wahrscheinlich zu machen, müssen wir dahingestellt sein lassen.

Wir glauben, aus unseren Ausführungen folgern zu dürfen, daß die

Möglichkeit einer Entstehung von Pigment aus Hämoglobin und zwar in erster Reihe aus dem Globin desselben so lange bestehen bleiben muß, bis die chemische Analyse uns eines anderen belehrt. Mit voller Sicherheit aber ziehen wir aus den Resultaten der Klinik, des Experimentes und der chemischen Forschungen den Schluß, daß das Pigment der Oberhaut und das in Zellen gebildete Pigment der Kutis nichts mit dem Blutfarbstoff zu tun haben, sondern autochthon in der Zelle selbst aus einem Eiweißmolekül einer färberisch wohl definierbaren Kernsubstanz gebildet sind.

Achtes Kapitel.

Über die Natur der durch Pyronin rot gefärbten Kernsubstanz.

In der vorstehenden Zusammenstellung habe ich gezeigt, daß der Pigmentbildung in allen Fällen ein Phänomen vorangeht, das in dem Austritt einer durch Pyronin rot gefärbten Kernsubstanz besteht. Da man gewöhnlich annimmt, daß sich bei einer kombinierten Färbung mit Methylgrün-Pyronin nur die „Nukleolen" mit Pyronin färben, habe ich in meinen früheren Arbeiten jene Substanz als „Nukleolarsubstanz" bezeichnet.

Was versteht man nun unter Nukleolen? Welche morphologischen und färberischen Eigenschaften unterscheiden sie von der übrigen Kernsubstanz? Sind sie morphologisch und färberisch von den anderen Kernbestandteilen so zu differenzieren, daß man in jedem einzelnen Falle sagen kann, ob man Nukleolarsubstanz vor sich hat oder nicht?

Die Literatur über die Nukleolen ist außerordentlich groß und kaum übersehbar. Den folgenden kurzen Betrachtungen sind die zusammenfassenden Darstellungen Montgomerys, Heidenhains, Hertwigs und Albrechts zugrunde gelegt.

Die zuerst von Fontana beschriebenen Nukleolen sind scharf abgesetzte, meist stark lichtbrechende, vom Gerüst differente, fortsatzlose Körperchen, die immer in dem Gerüstwerk suspendiert sind. Häufig zeigen sie eine chromatische Schale, die ihrerseits kontinuierlich mit dem Gerüst des Kerns im Zusammenhang steht. Am auffälligsten ist an den Nukleolen ihr starkes Lichtbrechungsvermögen, dem im gehärteten Präparat eine außerordentliche Dichtigkeit und Festigkeit der Substanz entspricht.

Die Zahl der Nukleolen in den einzelnen Zellen ist durchaus verschieden; Montgomery vermutet, daß bei den verschiedenen Zellspezies

typische Mittelzahlen vorkommen (z. B. bei Piscicola gewöhnlich ein Nukleolus im Ei und in den Ganglienzellen, ungefähr 12 in den reifen Muskelzellen und 3 bis 400 in den subkutikularen Drüsenzellen).

Flemming sagt: Die Dinge, die wir Nukleolen nennen, sind vielleicht keine morphologisch wichtigen Teile des Kerns, sondern nur Ablagerungen von Substanzen, welche für den Stoffwechsel im Kern verbraucht und wieder neu gebildet werden. Sie würden damit gewiß physiologisch wichtige Teile des Kerns bleiben — was ohnehin durch ihr fast allgemeines Vorkommen erwiesen ist — aber doch keine eigentlich organischen, d. h. morphologisch wichtigen Kernbestandteile.

Haecker fand in den Eiern von Echinus mikroturbelatus einen Hauptnukleolus und mehrere Nebennukleolen. Der Hauptnukleolus des Keimbläschens ist ein pulsierendes Organulum, in welchem sich periodisch eine große Hauptvakuole durch Zusammenfluß kleiner Vakuolen bildet, um dann langsam wieder abzunehmen. Die zentrale Vakuole tritt in Beziehung zur äußersten Wandschicht des Hauptvakuolus, anscheinend um ihren Inhalt mit ihm in Verbindung zu bringen.

Später erklärte Haecker, daß die Nukleolen im allgemeinen nicht als strukturierte Gebilde aufzufassen sind.

Heidenhain hält die Nukleolen ebenfalls für strukturlose, unorganisierte Körper und glaubt, daß die von Montgomery und zahlreichen anderen Autoren beschriebenen Vakuolen Zersetzungserscheinungen der Nukleolarmasse darstellen, die durch den autolytischen Abbau ihrer Substanz und Produktion löslicher Körper hervorgerufen wird; oder es handelt sich nach ihm um Neuausscheidungen andersartiger Substanzen, die mit der Nukleolarmasse nicht mischbar sind.

Zu dieser Anschauung stehen die Beobachtungen einer Reihe anderer Untersucher im Gegensatz. Balbiani beobachtete kontraktile Vakuolen bei Rhizopoden, bei lebenden Eiern von Geophilus und Helex vorti. Sie stellen nach diesem Autor ein Umwandlungsprodukt dar, das während der vegetativen Tätigkeit der Zelle und des Kerns in oder an den chromatischen Elementen zur Abscheidung gelangt. Die bedeutende Entfaltung der Nukleolarsubstanz in den Kernen solcher Zellen, von welchen eine intensive vegetative Tätigkeit angenommen wird, würde zum mindesten dafür sprechen, daß die Nukleolarsubstanz ein Stoffwechselprodukt darstellt, dessen Erzeugung in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zur Intensität und vegetativen Leistung von Kern und Zelle steht.

Amöboide Bewegung beobachteten folgende Autoren an Nukleolen: Brandt, Eimer, O. Hertwig, La Valette St. George, Bergh, Van Beneden, Balbiani, Leydig, Van Bambek, Knappe, Schwalbe, Kidd, Hodge, Auerbach u. a.

Die Tatsache, daß die Nukleolen aus dem Kern ausgestoßen werden können, wurde anfangs stark bezweifelt und fand erst allgemein Anerkennung, als Montgomery ein klassisches Objekt an den einzelligen Drüsen von Piscicola rapax entdeckte. Diese Drüsen liegen an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche, meistens jedoch in der Nähe des Geschlechtssporus. Die Zellen bilden in ihrer Gesamtheit eine akzessorische Drüsenanlage und unterliegen während jeder Geschlechtsperiode einer einmaligen, allmählichen Fortentwicklung zum sekretionsfähigen Zustand. Im Stadium der Vorbereitung zur Sekretion wachsen Zellen und Kerne in kolossalem Maße und nehmen gewaltige Dimensionen an. Während der Vergrößerung des Kerns nimmt auch der ursprünglich kleinere Nukleolus an Größe zu, verlagert sich, wird unregelmäßig und zerfällt schließlich in eine Anzahl von Fragmenten, die sich auch weiterhin teilen und auf der Höhe der Entwicklung bis zu der Zahl von 300 anwachsen. Beim Beginn der Sekretion treten alle Nukleolen bis auf einen ins Zytoplasma aus und fallen einem unbekannten Schicksal anheim.

Heidenhain weist nun auch noch darauf hin, daß eine Vermehrung der Nukleolarsubstanz schon beim Wachstum des Kerns eintritt. Die Menge der Nukleolarsubsanz ist nach ihm ein Ausdruck lebhafter Stoffwechselbeziehungen zwischen Kern und Plasma.

Wenn wir das bisher Gesagte zusammenfassen, so können wir es als sicher anerkennen, daß die Nukleolen bei der Steigerung der Funktion eine Vermehrung aufweisen und ins Zytoplasma ausgestoßen werden, resp. selbständig austreten können; ihre Fähigkeit zur amöboiden Bewegung kann als sicher gelten.

In Eugen Albrechts experimentellen Untersuchungen über die Kernmembran finden sich nun eine Reihe von Beobachtungen, die ebenfalls für unsere Verhältnisse von Wichtigkeit sind. Zunächst sah er am Seeigelei ebenfalls amöboide Bewegung der Nukleolen. Er beobachtete, wie vor ihm schon Lukjanow, flaschenhalsartige Ausziehungen des Nukleolus und zwar besonders in dem chromatinreichen Kern von Tumorzellen, am zahlreichsten in einem Spindelzellensarkom des Großhirns und in einem medullären Leberzellenkarzinom, die sich beide durch eine geradezu enorme Entwicklung der Nukleolen auszeichneten. Diese Beobachtungen wurden erst verständlich, als Albrecht am Seeigelei den Übergang des Nukleolus in die Kernwand konstatierte: „Ein solcher Übergang ist nur dann möglich, wenn die Oberflächenschichten des Kerns, wie des Kernkörperchens erstens flüssig, zweitens aus zwei miteinander mischbaren, mit dem Zelleib nicht mischbaren Substanzen gebildet werden. Damit ist die weitere Folgerung gegeben, daß wenigstens unter den Umständen, unter welchen solche flaschenhalsartigen Ausziehungen des Nukleolus im Zusammenhang mit der Kernoberfläche beobachtet

werden, diese letztere und die Kernoberflächenschicht des Nukleolus miteinander mischbare flüssige Substanzen darstellen". Aus seinen weiteren Beobachtungen geht hervor, daß sich sowohl in der Oberfläche des Kerns, als des Kernkörperchens Substanzen finden, die unter gewissen Bedingungen an umschriebenen Stellen zur Bildung myelinartiger Figuren Anlaß geben. Es erscheint auch die Vermutung gerechtfertigt, daß die scharfe Begrenzung des Kerns und des Nukleolus gegen ihre Umgebung durch eine fettartige Substanz an ihrer Oberfläche bedingt ist.

Schon im Jahre 1898 hatte Eugen Albrecht über Versuche am Seeigelei berichtet, die auch auf das Verhalten des Nukleolus ein interessantes Licht werfen. Am Ei von Echinus mikrotuberkulatus ergeben einfache Preßversuche, daß sowohl der Kern, als auch die Nukleolen sich wie Flüssigkeiten verhalten. Beide lassen sich im Seewasser vollständig zerpressen, ohne daß ein Gerüst oder eine Membran zu irgend einem Zeitpunkt der Zerpressung sichtbar gewesen wäre. Unter bestimmten Verhältnissen läßt sich der Nukleolus in außerordentlich verschiedenartig ausgezogene, eingeschnürte Formen zerpressen. Als häufigste Lagenveränderung kommt die Wanderung des Nukleolus an die Kernoberfläche vor; in manchen Fällen wird er dabei flaschenhalsförmig gegen letztere ausgezogen und geht kontinuierlich in die den Kernleib begrenzende Flüssigkeitsschicht über. Bei stürmischer Entmischung kommt es vor, daß der Nukleolus aus dem sich wieder schließenden Kern herausgeschleudert wird, bzw. in eine um den Kern sich bildende dünne Flüssigkeitsschicht gelangt.

Wir kommen jetzt zur färberischen Darstellung der Nukleolen.

Nach der Ansicht fast aller Autoren sind die echten Nukleolen oxyphil. Sollen daneben, schreibt Heidenhain, noch chromatische, d. h. basichromatische anerkannt werden, so wird, wie leicht begreiflich, die Unterscheidung von Teilen des basichromatischen Gerüstwerks erschwert. Die Frage, ob aus morphologischen Gründen eine Notwendigkeit besteht, eine Klasse basophiler Nukleolen aufzustellen, wird von Heidenhain verneint.

Nun hat aber Pappenheim in seiner von Unna modifizierten Färbung ein Gemisch von Methylgrün und Pyronin angegeben, mit dem es ganz zweifellos gelingt, auch die Nukleolen zur Darstellung zu bringen. Bei dieser Färbung nehmen sie jedoch niemals das basische Methylgrün, sondern immer das reinbasische Pyronin an. Da es nun wirklich gelingt, die Nukleolen der menschlichen Haut durch einen echten basischen Färbstoff darzustellen, ist es nach Pappenheim unrichtig, basophile Substanz schlechtweg mit dem Chromatin zu identifizieren, ebenso wie es unstatthaft ist, umgekehrt alle oxyphile Substanz als zytoplasmatisch aufzufassen. Es gibt vielmehr im Kern selbst auch noch neben dem Chromatin eine zweite besondere

basische Substanz, das Parachromatin oder das Basiparachromatin, welche histochemisch und tinktoriell in allen färberischen Reaktionen mit dem Basiplastin übereinstimmt. In morphologisch-tinktorieller Hinsicht unterscheidet Pappenheim einmal Nuklein, ferner Basiparachromatin, Oxychromatin, Basiplastin, und Oxyplastin. Die letzten vier Substanzen gehören als Plastinsubstanzen zusammen und stehen dem Chromatin gegenüber. Pappenheim hat ferner das Gesetz formuliert, daß die färberische Reaktion und Chromophilie des Zytoplastins parallel geht der des Parachromatins in den Zellkernen. In dauernd basophilen Zellen sah er auch das Parachromatin und die Nukleolen basophil; bei überwiegend oder rein oxyphilen Zellen ist das Zytoplastin oxyphil, und in den Zellkernen findet man zwischen und neben dem Chromatin Oxychromatin und eventuell oxyphile Nukleolen.

Die Methylgrün-Pyroninfärbung differenziert also das basische Parachromatin vom Chromatin des Kerns. Es ermöglicht dagegen keine sichere Differenzierung gegenüber dem neben dem Basichromatin vorkommenden Oxychromatin des Kerns.

Dieses Bedenken läßt sich auch nicht dadurch aus der Welt schaffen, daß man nun sagt, das Pyronin färbe nicht nur das Basichromatin, sondern gleichzeitig alles Oxychromatin. Wäre das der Fall. und die weiter unten angegebenen Färbungen sprechen dafür, dann dürfen wir Pappenheim nicht mehr folgen, wenn er im Kern neben dem Chromatin eine zweite rein basische Substanz annimmt, denn diese Substanz färbt sich ja nicht nur mit basischen, sondern auch mit anderen Farbstoffen, wie unsere Versuche mit Hämatoxylin und Eosin, Methygrün und Eosin usw. beweisen. Man kann also von der Kernsubstanz nur behaupten, daß sie amphophil ist.

Überlegt man nun, daß bei der Darstellung der Nukleolen mit basischen Farben oxychromatische Bestandteile des Kerns ungefärbt bleiben können, daß aber andererseits bei Anwendung von sauren Farbstoffen basophile Elemente nicht vollkommen dargestellt werden, so wird man zugeben müssen, daß unsere Färbungen nur ein unzureichendes Kriterium für den Chemismus des Kerns darstellen. Bedenkt man ferner, daß die Nukleolen mit größter Wahrscheinlichkeit nicht durch Teilung der schon vorhandenen bestehenden, sondern durch eine Umsetzung aus dem Chromatin gebildet werden — wofür die Verarmung des Kerns an chromatischer Substanz spricht — so tritt doch die Bedeutung der färberischen Reaktion in den Hintergrund. Man könnte höchstens sagen, daß ein Kernbestandteil neu gebildet wird, dessen Basennatur eine andere ist, als die des Chromatins, denn schließlich zeigen unsere Färbungen nichts mehr an, als grob-chemisch die sauerbasische Natur der Eiweißkörper der Zelle, ohne uns auch nur

annähernd einen feineren Einblick in den Chemismus der Zelle zu gestatten.

Was wir also als Nukleolen ansprechen, sind sicher solche. Gleichzeitig aber erscheinen in derselben färberischen Darstellung auch andere Kernbestandteile, die mit den Nukleolen diejenigen physikalischen und chemischen Eigenschaften gemein haben, die die gleiche Färbung bedingen. Wenn wir also exakt vorgehen wollen, sind wir nicht berechtigt, unsere pyroninrote Kernsubstanz ausschließlich als Nukleolarsubstanz zu bezeichnen.

Können wir nun aus morphologischen Kriterien den sicheren Schluß ziehen, daß wir es im gegebenen Falle mit Nukleolarsubstanz zu tun haben?

Aus den früheren Mitteilungen ging hervor, daß sich die Nukleolarsubstanz vor den übrigen Kernbestandteilen durch ihr auffallend starkes Lichtbrechungsvermögen und das häufige Vorkommen von Vakuolen auszeichnete. Nun konnte ich gemeinschaftlich mit Herrn Kollegen Pürckhauer an ungefärbter und nicht fixierter, belichteter Haut nachweisen, daß sich die ausgestoßene Kernsubstanz ebenfalls durch ein intensives Lichtbrechungsvermögen von dem übrigen Inhalt der Zelle unterschied. Sie hatte den gleichen Glanz und dieselbe Dichtigkeit, wie die Nukleolen im Kern. Dieser Befund spricht wieder dafür, daß wir es in unserem Falle mit Nukleolarsubztanz zu tun haben. Ferner haben wir in unserer pyroninroten Kernsubstanz nicht nur häufig Vakuolen gesehen, die ja gerade für Nukleolen als charakteristisch beschrieben worden sind, sondern auch dieselben Veränderungen der pyroninroten Kernsubstanz, die Albrecht und Lukjanow als flaschenhalsförmige Ausziehungen des Nukleolus beschreiben. Unsere Bilder lassen den Schluß zu, daß unsere pyroninrote Kernsubstanz in die Kernmembran übergeht, von ihr abgeschnürt wird und so ins Zytoplasma gelangt.

Wir sehen also, daß unsere morphologischen Befunde weit mehr als die färberischen dafür zu sprechen scheinen, daß wir es hier mit echter Nukleolarsubstanz zu tun haben.

Wir verfügen jedoch über eine Beobachtungsreihe, die uns beweist, daß wir auch morphologische Kriterien nicht als Ausgangspunkt für unsere Betrachtungen wählen dürfen. Wie ich durch systematische Untersuchungen gefunden und vorher bereits angeführt habe, kommt es auch bei unserm „Paraffinschrankversuch“ zu einer Ausstoßung der pyroninroten Kernsubstanz ins Zytoplasma (pag. 90) nach einer vorangegangenen Vermehrung im Kern selbst. Dieser Vorgang findet nur bei einer Temperatur statt, in der die Eiweißkörper bereits zu gerinnen beginnen, und in der rein biologische Phänomene, wie solche der „Vermehrung der Nukleolen“, nicht

mehr in die Erscheinung treten können. Wenn wir, wie es tatsächlich der Fall ist, bei dieser Versuchsanordnung eine Vermehrung und Ausstoßung der roten Kernsubstanz finden, so kann es sich hierbei nur um eine Steigerung des Chemismus des Kerninhalts nach der Richtung hin handeln, daß die amphophile Kernsubstanz über das rein basische Chromatin überwiegt. Wir werden aber nicht mehr annehmen dürfen, daß die „Nukleolen" vermehrt werden, ebenso wenig wie wir annehmen dürfen, daß bei diesen Temperaturen Kernteilungen möglich sind.

Aus diesem Dilemma hat mir Eugen Albrecht mit seinem Vorschlage geholfen, unsere rote Kernsubstanz zunächst als „pyrenoide Kernsubstanz" zu bezeichnen. Damit ist ausgedrückt, daß wir es mit einer Substanz zu tun haben, die färberisch dieselbe Reaktion zeigt, wie das Pyrenin (= Plastin = Nukleolarmasse), ohne daß damit die Natur dieses Kernmaterials als ausschließlich aus Nukleolarsubstanz bestehend präjudiziert wird.

Neuntes Kapitel.

Ist nun das Phänomen des Austritts pyrenoider Substanz aus dem Kern ein für die Pigmentbildung spezifischer Prozeß?

Diese Frage muß entschieden verneint werden. Wie schon Goldschmidt gezeigt hat, kommt es überhaupt in lebhaft funktionierenden Gewebszellen zur Bildung von „Chromidien" in den Zelleibern, die aus dem Kern stammen, ins Protoplasma übertreten und hier einer uns zunächst unbekannten Veränderung unterliegen. Auch bei Piscicula rapax vermehren sich, wie schon vorher angeführt wurde, in den Geschlechtsdrüsen die Nukleolen bis zu einer Zahl von 300. Auf der Höhe der Entwicklung werden jedoch alle bis auf einen ins Zytoplasma ausgestoßen, ohne daß es zur Pigmentbildung kommt.

An der Epidermis über Karzinomen und bei Ekzemen findet man häufig bei guter Färbung fadenförmige, längliche, gröbere und feinere pyroninrote Gebilde, die anscheinend den Chromidien Goldschmidts entsprechen, ohne daß es zur Pigmentbildung zu kommen braucht.*)

*) In Taf. VI, Fig. 269 habe ich dagegen ein Präparat aus einem Ekzem dargestellt, in dem die pyrenoide Kernsubstanz zur Pigmentbildung führt.

Pianese fiel in Karzinomzellen die große Anzahl der Nukleolen auf, in denen es zu einer ausgedehnten Vakuolisation kam, obwohl von einer Pigmentbildung nicht die Rede war.

Trotzdem also in allen diesen Fällen pyrenoide Substanz in großer Masse aus dem Kern ausgestoßen wird, tritt das Phänomen der Pigmentbildung nicht in die Erscheinung.

Das beweist nichts gegen die Richtigkeit unserer Anschauung.

Wenn wir zunächst bedenken, wie gering überhaupt unsere Kenntnisse von den Stoffwechselprodukten des Kerns und ihrem endgültigen Schicksal für die Funktion der Zelle sind, so wird die Möglichkeit offen bleiben, daß gleiche Substanzen unter anderen Bedingungen auch zu anderen Endprodukten führen. Von einem grobchemischen Beispiel läßt sich das beweisen. Das Lecithin, ein Stoffwechselprodukt der Zelle, ist für die Haut und den Organismus ein unschädlicher Stoff. Dieses Zellprodukt ändert seine Eigenschaften, wenn es der Wirkung der Röntgenstrahlen oder des Radiums ausgesetzt wird. Es wirkt nunmehr giftig. Diese Giftigkeit kann doch nur der Ausdruck einer molekularen Änderung des Lecithins sein. Daraus geht hervor, daß Zellprodukte infolge der Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen ihre chemische Konstitution ändern können. Wir nehmen also an, daß die pyrenoide Kernsubstanz nur unter bestimmten Bedingungen die Vorstufe des Pigments ist. Damit aus ihr Pigment werde, muß noch ein Plus, ein Agens hinzukommen, das für die Pigmentbildung spezifisch ist. Was wir darüber wissen, soll nunmehr erörtert werden.

Zehntes Kapitel.

Bisherige Angaben über die Mitwirkung von Fermenten bei der Pigmentbildung.

Die ungeheure Bedeutung, welche die Fermente im Chemismus der Zelle haben, ließ in einigen Forschern die Vermutung aufkommen, daß auch bei der Bildung der mannigfaltigen Farben in der Natur fermentative Vorgänge eine Rolle spielen. Die erste hierher gehörige Beobachtung stammte von Bertraud. Dieser Forscher stellte fest, daß die Umwandlung des Rindensaftes des tonkinesischen Lackbaumes in einen schwarzen Firnis durch die Wirkung eines oxydativen Ferments, der Lakkase, auf eine alkohollösliche, außerordentlich oxydable, der aro-

matischen Gruppe angehörige Substanz zustande kommt. Eine weitere Stütze erfuhr diese Ansicht, als Bourquelot zeigte, daß die dunkle Färbung, die Pilze beim Absterben zeigen, auf die Einwirkung eines oxydativen Ferments auf aromatische Gruppen zu beziehen ist. Es gelang ihm, eine solche Verfärbung zu erzielen, wenn er Tyrosin mit einer Aufschwemmung aus Pilzen zusammenbrachte. Das in diesen enthaltene Ferment nannte er Tyrosinase. Gessard sah weiter bei Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin zunächst eine rote Färbung, dann eine Schwärzung und schließlich eine Ausscheidung dunkler Flocken. Dieser Vorgang wurde durch Kochen, Schütteln und andere Manipulationen beschleunigt. Bei 0° verlief die Reaktion langsam; sie hatte ein Optimum bei 44 bis 50°, bei 68° trat eine langsame Zerstörung der Tyrosinase ein.

v. Fürth und Jerusalem stellten sich Fermentlösungen aus Agaricus mellicus her, indem 2 kg solcher Schwämme fein zerhackt, mit Sand zerrieben, und in 2 Liter Chloroformwasser durchgerührt wurden. Nach zwei bis drei Stunden wurde die Flüssigkeit abkoliert, mit dem zweifachen Volumen 95prozent. Alkohols versetzt und der fädige Niederschlag durch rohe Seide abfiltriert und entweder im Vakuum getrocknet oder im Chloroformwasser verrieben. Wurde nun eine solche fermenthaltige Lösung mit Tyrosin versetzt, so trat zunächst eine rötliche, dann eine gelbliche, dann eine bräunlich-rote und schießlich eine schwarzbraune und schwarze Verfärbung ein. Diese Reaktion verlief in der Wärme schneller, als bei niedriger Temperatur; gleichzeitig fand aber auch in der Wärme eine fortschreitende Zerstörung des Ferments statt. Durch die Gegenwart bestimmter Mengen von H_2O_2 wurde der Prozeß erheblich befördert, während ein zuviel von H_2O_2 die Wirkung aufhob.

Ferner stellte sich heraus (v. Fürth und Schneider), daß die unter dem Namen Melanose bekannte Schwarzfärbung des Insektenblutes auf der Wirkung einer Tyrosinase beruht. Gessard und Dewitz fanden weiter, daß bei Fliegenlarven, resp. Puppen ein zeitlicher Parallelismus zwischen der Pigmentbildung der Haut und der Eigenschaft der Körperflüssigkeit, sich bei Lichtzutritt dunkel zu färben, besteht, und daß gewisse, die Melanose des Blutes hindernde Faktoren, wie Lichtabschluß, auch die Pigmentbildung bei den lebenden Tieren hintanhalten. Wurde nun aus der Körperflüssigkeit von Schmetterlingspuppen gewonnene Fermentlösung mit Tyrosin versetzt, so schwärzte sich die Flüssigkeit, und ein schwarzes Pigment schied in Form von Flocken aus. Die Untersuchung dieses Pigments ergab eine auffällige Übereinstimmung mit dem natürlich vorkommenden Melanin, und diese Beobachtung führte zu der Vermutung, daß auch die Bildung des natürlichen Melanins auf Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin oder andere leicht oxydable Substanzen aromatischer Gruppen

zu beziehen sei. Auf Veranlassung von v. Fürth und Schneider stellte Dr. Hans Przibam Versuche mit den Tintenbeuteln von Sepia an. Die Beutel zweier frisch eingebrachter Exemplare von Sepia officinalis wurden fein zerhackt und unter Zusatz von Quarzsand und physiologischer Kochsalzlösung im Mörser zerrieben. Der dadurch erhaltene Brei wurde durch Filter von den anhaftenden schwarzen Körnchen befreit. Auf diese Weise erhielt Przibam eine fast vollkommen klare, schwach graugefärbte Flüssigkeit. Während der zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung versetzte, auf diese Weise hergestellte Extrakt keine Reaktion gab, nahm das zur Hälfte mit Tyrosinlösung verdünnte Filtrat eine safrangelbe bis orangerote Färbung an, die schließlich sepiabraun wurde und einen schwarzflockigen Niederschlag absetzte. Diese Versuche legten v. Fürth und Schneider die Vermutung nahe, daß überall dort, wo in lebenden höheren oder niedrigeren Tieren die Bildung melaninhaltiger Gebilde stattfindet, dieselbe der Einwirkung eines eigentümlichen Enzyms auf Substanzen aromatischer Natur ihre Entstehung verdankt. Ferner wies Gessard Tyrosinase in den käuflichen getrockneten Tintenbeuteln von Sepia, in melanotischen Tumoren von Pferden und in der Haut dunkler Frösche und Kröten nach. Schließlich haben es Durhams Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, daß bei der Färbung des Pigments der Säugetiere tyrosinähnliche Fermente eine Rolle spielen. An den wäßrigen Auszügen aus der Haut von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen konnte die Gegenwart von Fermenten nachgewiesen werden, die bei Anwesenheit eines Agitators (Ferrosulfat) Tyrosin unter Bildung von pigmenthaltigen Produkten oxydierten. Die letzte und eingehendste Untersuchung über diesen Gegenstand verdanken wir v. Fürth und Jerusalem. Als Ausgangspunkt für die Untersuchung dienten ihnen die Puppen der Wolfsmilchschwärmer (Delphila Euphorbiae). Die Hämolymphe wurde durch Sättigung mit Ammoniumsulfat gefüllt und der abgepreßte Niederschlag in Soda von 0,04 Prozent gelöst. Die so erhaltene Lösung erwies sich als stark tyrosinasehaltig. Jeder Säurezusatz hob die Tyrosinasewirkung auf, während jeder Alkalizusatz eine fördernde Wirkung ausübte. Im weiteren Verlauf ihrer Untersuchung gelangten die Autoren zu dem Ergebnis, daß das durch Einwirkung der Tyrosinase auf das Tyrosin gebildete künstliche Melanin in seinen qualitativen Reaktionen von dem natürlichen Melanin, dem Hippomelanin, nicht zu unterscheiden war. Auch beim Abbau des Hippomelanins wurden keine Produkte angetroffen, die mit der Hypothese einer fermentativen Bildung des Hippomelanins aus Tyrosin oder einem anderen zyklischen Komplex des Eiweißmoleküls unvereinbar gewesen wäre. v. Fürth und Jerusalem faßten ihre Schlüsse in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Umwandlung des Tyrosins in künstliches Melanin unter der Einwirkung pflanzlichen Tyrosinaseferments erfolgt unter Abgabe von Wasserstoff und Aufnahme von Sauerstoff, ohne eine wesentliche Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Kohlenstoff.
2. Das künstliche Melanin zeigt in seinen Eigenschaften weitgehende Übereinstimmung mit dem Hippomelanin. Die chemische Untersuchung des Hippomelanins hat keine Tatsachen zutage gefördert, welche mit der durch zahlreiche biologische Tatsachen (verbreitetes Vorkommen von Tyrosinase in Melanin produzierenden Geweben verschiedenster Art bei Wirbeltieren und Wirbellosen) gestützten Hypothese einer fermentativen Bildung von Melanin durch Einwirkung von Tyrosinase auf zyklische, aus dem Eiweißmolekül stammende Komplexe unvereinbar wären.

Aus Melanomen hat neuerdings Neuberg durch Verreiben mit Quarzsand und Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung eine fermentartige Flüssigkeit hergestellt, die zwar auf Zusatz von gesättigten Tyrosinlösungen keine Färbung, dagegen bei Zusatz von Adrenalin, resp. Epirenan eine intensive Ausfällung schwarzer Flocken ergab. Kurzes Erwärmen des Melaninextraktes auf 100° C hob die Wirkung auf. Diese Beobachtung ist deshalb besonders interessant und wichtig, weil, nach den Angaben Halles, das Adrenalin des tierischen Organismus über die Stufe des P. oxyphenylaethylamins aus Tyrosin entsteht.

Bedeutende Mengen Tyrosin fand Primavera gleichzeitig mit Melanin in Melanosarkomen. Dieser Autor konstatierte ferner die stufenweise Zunahme des Melanins bei progressiver Abnahme des Tyrosins und schließt daraus, daß das Melanin der Melanosarkome aus den histologischen Elementen des Tumors hervorgeht, vielleicht unter der Einwirkung von Enzymen, die das Melanin aus Tyrosin oder anderen Zerfallsprodukten der Proteinsubstanzen bilden.

Schließlich kam Werndl durch Untersuchungen an Elidone, Loligo und anderem Material zu folgenden Resultaten:

Bei den Kopffüßlern und beim Olm ließ sich eine Tyrosinase gewinnen, die Tyrosin in Melanin umwandelte. Es ließ sich hier also wohl behaupten, daß Prozesse vorliegen, die eine Parallele bilden zu den von v. Fürth und Schneider an anderen Tieren betreffs der Bildung dunklen Pigments aufgedeckten und chemisch analysierten Vorgängen. Wichtig erscheint besonders bei den Kopffüßlern der Nachweis der Tyrosinase selbst in den noch pigmentfreien Eiern. Diese Tyrosinase fand sich bedeutsamer Weise bei erwachsenen Kopffüßlern nur in Haut und Auge, nicht in der Muskulatur parallel zur Anwesenheit oder zum Fehlen einer Pigmentbildung. Für Kaltblütler erwies sich der thermische Faktor von nicht wesentlicher

Bedeutung, während bei Warmblütlern die Temperatur von 37° C unumgängliches Erfordernis für die Melaninbildung war.

Als Muttersubstanz des melanotischen Pigments hatte Eduard Spiegler das Tryphtophan und das Azeton bezeichnet, möglicherweise aber sollten auch die anderen aromatischen Gruppen, das Phenylalanin und das Tyrosin an der Pigmentbildung beteiligt sein.

Bei einigen Fällen von Melanosarkom beobachtete nun ferner Eiselt im Verein mit Lerch, daß der Urin bei Zutritt von Luft allmählich eine schwarze Färbung annimmt. Diese Beobachtung wurde von Bolz, Hoppe-Seyler, Przibam, Stiller und anderen Autoren bestätigt und auf die Anwesenheit eines „Melanogens" zurückgeführt. Zur Überführung dieses Melanogens in Melanin können neben Chromsäure auch Bromwasser, Eisenchlorid, rauchende Salpetersäure und andere Mittel verwendet werden. Das unter dem Einfluß dieser Agentien entstandene Melanin ist in Alkohol, Äther, Salzsäure und Schwefelsäure in der Kälte unlöslich und liefert bei der Kalischmelze Indol.

Elftes Kapitel.

Schluß.

Wenn wir bei den oben angeführten Untersuchungen von den Angaben Bertrauds und Bourquelots, die sich auf das Vorkommen eines oxydierenden Ferments in der Pflanzenwelt beziehen, absehen, so verdienen alle anderen Beobachtungen unser Interesse und sind geeignet, uns einen tieferen Einblick in das Wesen des Pigmentprozesses zu verschaffen. Die Befunde von Przibam, Gessard, von v. Fürth und Jerusalem und von v. Fürth und Schneider beweisen, daß in Melanin produzierenden Geweben ein Ferment vorhanden ist, das beim Zusammenbringen mit Tyrosin oder einem anderen zyklischen Eiweißmolekül zur Ausscheidung eines schwarzflockigen Niederschlages führt. Dieser Niederschlag ergab nun nach den Untersuchungen v. Fürths und Jerusalems eine auffallende Übereinstimmung mit einem natürlich vorkommenden Melanin, nämlich dem Hippomelanin. Auch beim Abbau desselben wurden keinerlei Substanzen gefunden, die mit der Annahme einer fermentativen Pigmententstehung des Hippomelanins unvereinbar wären.

Bezüglich der Herkunft der aromatischen Verbindungen, die bei der Pigmentbildung durch die Tyrosinase in Melanin umgewandelt werden, kommen hauptsächlich die zyklischeu Komplexe im Eiweißmolekül (Tyrosin, Tryphtophan) in Betracht, die nach den Untersuchungen von E. Sal-

kowski und M. Jacoby beim autolytischen Eiweißzerfall nicht nur postmortal, sondern auch während des Lebens gebildet werden.

„Es liegt daher nahe," schreibt v. Fürth, „den Prozeß der physiologischen und pathologischen Entstehung melanotischer Pigmente in zwei Phasen aufzulösen und denselben auf das Zusammenwirken zweier Enzyme, einer Tyrosinase und eines autolytischen Ferments zurückzuführen".

Im Licht dieser Theorie ist auch die bei der Autolyse auftretende massenhafte Bildung von Pigment (s. pg. 53 u. 90) als ein Fermentprozeß aufzufassen, bei dessen Ablauf wahrscheinlich zwei Phasen mitwirken, nämlich die eine der autolytischen Eiweißspaltung und die zweite der nachfolgenden Oxydation durch eine Oxydase.

Sollten nun wirklich die weiter noch notwendigen Untersuchungen nicht nur die völlige Identität des künstlichen Melanins mit dem echten Melanin, sondern auch die Richtigkeit der angedeuteten Hypothese ergeben, so wäre damit der Pigmentforschung auf zweifache Weise gedient. Es wäre einmal sicher bewiesen, daß bei der Pigmententstehung fermentative Vorgänge eine Rolle spielen, und es wäre zweitens auch die Muttersubstanz des melanotischen Pigments bestimmt, die ja durchaus nicht Tyrosin zu sein braucht, sondern vielleicht ein anderes zyklisches, der aromatischen Gruppe angehöriges Eiweißmolekül. Ist dieser Beweis erst erbracht, dann wird der Kreis geschlossen sein, der uns in befriedigender Weise den Vorgang und das Wesen der Pigmententstehung klar legt, dann werden wir wissen, daß die nicht spezifische Erscheinung des Austritts pyrenoider Substanzen aus dem Kern zu einer spezifischen wird durch Hinzukommen von Fermenten, denen oxydative und eiweißspaltende Eigenschaften zukommen. Dann erst werden die exakten Grundlagen gegeben sein, die notwendig sind, um aus normalen Verhältnissen Schlüsse für die Auffassung der Pigmentanomalien ziehen zu können.

Nachtrag.

In den Rahmen meiner Untersuchungen habe ich, da ich hauptsächlich die Entstehung des Pigments studiert habe, nicht den Ablauf der normalen Depigmentierung der Haut hineinbezogen. Die erste und gründliche Bearbeitung dieser Frage verdanken wir Jadassohn, der bei zwei an Pityriasis rubra (Hebra) leidenden Patienten in der Rindenregion der Lymphdrüsen Pigment fand. Schmorl bestätigte die Befunde Jadassohns. Ich beabsichtige, nach Beendigung einiger noch schwebender Untersuchungen, später ausführlicher auf diese Frage einzugehen. Bekanntlich hat Grund (s. pag. 49) in der abrasierten, blassen Haut nicht albinotischer Kaninchen durch Sonnenbelichtungen eine starke Pigmentneubildung erzeugt, was Hellmich und ich wiederholt bestätigt fanden. Wenn man nun die nachwachsenden Haare nicht nachrasiert, so wird die Haut allmählich wieder blaß, da sie durch das dichte, neue Haarkleid der Wirkung des Lichtes entzogen ist. Dieser Versuch bietet also ein gutes Objekt, um den normalen Ablauf der Depigmentierung zu studieren.

Erklärung zu den Tafeln.

Das Material wurde in absolutem Alkohol fixiert und gehärtet, in Zelloidin eingebettet und, wenn nicht anders angegeben, nach Pappenheim-Unna gefärbt. Die „Gesichtsfelder" sind mit Zeiß Apochromat. $^1/_{12}$ Öl. Immersion und Okular 2, Zellen mit Zeiß Apochromat $^1/_{12}$ Öl. Immers. Compens. Okul. 6 gezeichnet. Fig. 1—7 Zeiß Apochrom. Öl. Immers. Comp. Okular. 6.

Tafel I.

Figur 1 und 2: Haut eines brünetten Mannes von der Innenseite des Oberarms nach $^5/_4$stündiger Belichtung mit der Finsenlampe; Exzision $^1/_2$ Stunde nach der Belichtung.

Figur 3—4: Dieses Präparat stammt von einem anderen Patienten. $^5/_4$stündige Belichtung mit der Finsenlampe. Exzision $^1/_2$ Stde. nach der Belichtung.

Figur 6—7: Zweistündige Belichtung einer durch Exzision einer früher bestrahlten Stelle entstandenen Narbe. Biopsie der belichteten Stelle 1 Stde. nach der Belichtung.

Tafel II.

Figur 8—36: stellen einzelne Zellen aus einer anderen, zwei Stunden lang belichteten Narbe dar.

Figur 37: Pulpa einer schwarzen Taubenfeder, drei Tage nach der Extraktion der Feder. In Hämoglobinhaufen liegen schwarze Nadeln.

Figur 38: Pulpa einer albinotischen Taube, drei Tage nach der Extraktion der Halsfedern.

Tafel III.

Figur 39: Äußere Wurzelscheibe eines neu gebildeten schwarzen Kaninchenhaares.

Figur 40—49: Zellen aus der Epidermis eines Schweineembryos.

Figur 50—51: Pigmentbildung in der Haut der Schnauze eines Katzenembryos.

Figur 52—63: Pigmentbildung im Schwanze von Triton- und Froschlarven nach der Darstellung von Jarisch.

Figur 52: Zeiß 2. Kompens. Immers. 1,30. Ok. 8. Flachschnitt durch eine Drüsenanlage vom Schwanze von Tritonlarven nach der Darstellung von Jarisch.

Figur 53—57: Dieselbe Vergrößerung wie Fig. 52. Oberhautzellen vom Schwanze von Tritonlarven nach der Darstellung von Jarisch.

Figur 58—60: Oberhautzellen von Froschlarven. Dieselbe Vergrößerung wie Fig. 52 nach der Darstellung von Jarisch.

Figur 61: Oberhautzelle aus dem Schwanze einer Larve von Pelobates fuscus (?).

Figur 62. 63: Zeiß 4, Apert. 0,95. Ok. 8. Primäre Pigmentformen aus verschiedenen Präparaten zusammengestellt nach der Darstellung von Jarisch.

Figur 64: Eine Zelle aus der Epidermis des Katzenembryos. Außerhalb des Kerns liegt eine schwarze Pigmentkugel, deren Zentrum rot gefärbt ist.

Figur 65—91: Zellen aus einer mit Sonnenlicht belichteten Kaninchenhaut.

Figur 92: (Zeiß Apochromat. Homog. Immersion 2 mm Kompens. Ok. 4). Kaninchenhaut nach siebentägiger Sonnenbelichtung. Färbung mit Alaunkarmin nach Grund.

Figur 93: (Zeiß Apochromat. Homog. Immersion 2 mm Kompens. Ok. 4). Kaninchenhaut nach siebentägiger Sonnenbelichtung. Färbung mit Alaunkarmin nach Grund.

Figur 94: (Zeiß Apochromat. 4,00 mm Kompens. Okul. 4). Kaninchenhaut nach 14tägiger Sonnenbelichtung. Färbung mit Alaunkarmin nach Grund.

Figur 95: (Zeiß Apochromat. Homog. Immersion 2 mm Kompens. Ok. 4). Kaninchenhaut mit Röntgenstrahlen belichtet, acht Tage nach Beginn der Belichtung (nach der Darstellung von Grund).

Tafel IV.

Figur 151—202: Zelle aus der Epidermis eines Melanoms der Wange. Die Exzision wurde am Rande gegen die gesunde Stelle hin vorgenommen.

Figur 188 gehört zu Tafel VIII und ist hier irrtümlich reproduziert worden.

Figur 205—228: Zellen aus der Kutis eines mit Sonnenlicht belichteten Kaninchenohres und aus der Kutis des Melanoms.

Tafel V.

Figur 229—236: Zellen aus der Kutis einer mit Finsenlicht belichteten menschlichen Haut, drei Stunden nach der Belichtung.

Figur 237—252: Zellen aus der Kutis bei Elephantiasis der Haut.

Figur 253—262: Mastzellen aus einem Kankroid der Haut.

Figur 263: Urticaria pigmentosa. Reproduktion einer Abbildung aus der Arbeit von Bohač. (Vergrößerung etwa 900fach Reichertimmersion.)

Figur 264—265: Übersichtsbilder aus Präparaten von Urticaria pigmentosa.

Tafel VI.

Figur 266: Vollendete Pigmentbildung bei der Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung: bei a) Melanoblast, bei b) Kernteilungsfigur in einem Melanoblasten, bei c) eine Kutiszelle liegt in der Kutis und in einer Lymphspalte der Epidermis, bei d) Ausläufer von Pigmentzellen in der Kutis, bei e) Austreten von pyroninroter Kernsubstanz in die Lymphspalten, bei f) Austritt von pyroninroter Kernsubstanz aus dem Kern in das Protoplasma, bei g) Ausfüllung einer Zelle mit pyroninroter Kernsubstanz, bei h) vollendete Pigmentbildung in den Epidermiszellen, bei i) Ausfüllung der Lymphspalte mit Pigmentkörnchen.

Figur 267: Gesichtsfeld aus dem Präparat von 266. Hier ist die Ausstreuung der roten Kernsubstanz in die Lymphspalten besonders deutlich sichtbar; zwischen den roten Granulationen erscheinen braune Pigmentkörnchen.

Figur 268: zeigt die Verhältnisse einige Wochen nach Vollendung der Regeneration der Epidermis. Melanoblasten sind nicht mehr sichtbar.

Figur 269 (Färbung mit Hämotoylin-Eosin): Partie neben einem Ekzembläschen. Überall Austritt eosinroter (= pyroninroter) Kernsubstanz; in den basalen Zellen tritt Pigment auf.

Figur 270: Zeiß Obj. D. Okul. 3. Ochsenkonjunktiva nach der Darstellung von Jarisch. Das Pigment tritt in den basalen Zellen in Gestalt von doppelt konturierten Kugeln am proxymalen und distalen Kernpol auf.

Figur 271—273 zeigen verschiedene basale Epithelzellen in ihrer Entwicklung zu Melanoblasten (aus demselben Präparat wie die Fig. 266).

Figur 276: Mit Sonnenlicht belichtetes Kaninchenohr. Eine Chromatophore, die anscheinend der Kutis angehört, schickt Ausläufer zwischen die Epidermiszellen.

Tafel VII.

Figuren 117, 124, 125 und 141—148 und die Figuren 97—111, 115—140, 149 und 150 stammen aus je einem Fall von Melanosarkom.

Tafel VIII.

Figur 277—281: Retina eines Rinderembryos.

Figur 282—321: Zellen aus der Choreoidea eines Rinderembryos.

Literatur.

Abel, J. Bemerkungen über die tierischen Melanine und das Hämosiderin. Virchows Archiv Bd. 120. 1890.

Aeby, Chr. Die Herkunft des Pigments im Epithel. Med. Zentrbl. Nr. 16. 1885.

Adashi, B. Hauptpigment beim Menschen und bei den Affen. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthrop. Bd. 6. 1889.

Ajello. Sulla istologia patologica de nucleo negli avvelamenti. Ricerche sperimentali. Catania. 1896.

Albinus, B. S. De sede et causa color. Aethiopium et coeterorum hominum. Amsterdam 1737.

Albrecht, E. Die physikalische Organisation der Zelle. Frankf. Zeitschr. f. Path. H. 1. Bd. 1. 1907.

— Experimentelle Untersuchnng über die Kernmembran. Wiesbaden 1903. J. H. Bergmann.

— Untersuchungen zur Struktur des Seeigeleis. Sitzgber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. München XIV. 1890. S. 133.

— Pathologie der Zelle. Lubarsch-Ortertag Ergebn. Bd. VI, 1899, Bd. VII, 1900, Bd. VIII, 1907.

— Über die Bedeutung myelogener Substanzen im Zellleben. Deutsch. pathol. Gesellsch. 6. Tagung 1903.

— Cytopatholog. Mitteilungen. Deutsche pathol. Gesellsch. 7. Tagung 1904. Neue Beiträge zur Pathologie der Zelle. Pathologische Gesellsch. 1902 u. 1904.

Altmann, S. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung d. ges. Naturw. zu Marburg 1877.

Arnold, J. Über die Beziehungen d. Blut- und Lymphgefäße zu den Saftkanälen. Virchows Arch. 62. Bd. 1874.

— Über die Kittsubstanz der Epithelien. Virch. Arch. 64. Bd. 1875.

v. Bärensprung. Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Haut. Leipzig 1848.

Balbiani. Sur les mouvements qui se manifestent dans la taste jèrminative chez quelq. animaux. Compt. rend. de la société. biol. Paris Sêr. 4. I. 1864.

Ballowitz. Die Nervenendigungen der Pigmentzellen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Zusammenhanges der Endverzweigungen der Nerven mit dem Protoplasma der Zellen. Zeitschr. f. wiss. Zool. 1893. Bd. 56.

— Über die Bewewegungserscheinungen d. Pigmentzellen. Biolog.Zentralblatt. Bd. 13. 1893.

Bataillon. Recherches anatomiques et expérimentales sur la métamorphose des amphibiens anoures. Thèse Paris 1891.

Bertraud, G. Le bleuissement et le noircissement des champignons. C. r. d. l. soc. biol. 47, 582. 1898.

— Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétabile. C. r. 122. 1896.

— Sur la présence simultanée de la laccase et de la tyrosinase dans le suc de quelques champignons. C. r. 123. 1896.

— Sur le latex de l'arbre à laque. C. r. 118. 1215—18.

— Sur la laccase et sur le pouvoir oxydant de cette. Compt. rend. 120. 266.

Biedermann, W. Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. I. Die Verdauung der Larven von Tenebrio molitor. Pflüg. Arch. 1898. Bd. 72.

— Über den Farbenwechsel der Frösche. Arch. f. d. ges. Physiol. d. Mensch. u. d. Tiere. Bd. 51. 1892.

Blaschko. Diskuss. z. d. Vorträgen über Pathogenese der Pigmentierungen u. Entfärbungen d. Haut. Verhandl. d. X. internat. med. Kongr. zu Berlin. 4. Bd. 1892.

Boccardi, G. ed A. Arena Contribuzione all'istologia e fisiologia dello stelo dei peli umani. Rendiconto dell'Academia delle scienze fisiche et matematiche de Anno XVI Napoli 1877.

Boeck, A. Untersuchungen von d. schwarzen Haut des Negers. (Der Kgl. schwed. Akad. d. Wiss. Abhandl. 1748.) Hamburg 1753.

Bohač. Über Urticaria pigmentosa. Archiv f. Dermatol. und Syphilis. 82. Bd. 1. Hft. 1907.

Bohn, G. L'évolution du pigment. Scientia Biologie Nr. 11. Gauthiers-Villars Editeur. Février 1900.

Bolze. Zur Harnuntersuchung bei Krebs. Prager Vierteljahrschrift. Bd. 2. 1860.
Bonnet, R. Über Melanose der Uterinschleimhaut bei Schafen. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. 6. 1880.
— Über Melanose der Uterinschleimhaut bei brünstigen u. kurze Zeit trächtigen Schafen. Dtsch.Zeitsch.f.Tiermediz. Bd.7.1882.
— Jahresbericht d. Münch. Tierarzneischule 1882/83.
Bourquelot. Les ferments oxydants dans les champignons. Compt. rend. de la biol. 58. 511. 1896.
— Sur quelque propriété des solutions aqueuses chloroformés du ferment oxydant des champignons et sur la durée de l'activité de ces solutions.
— Sur la durée de l'activité des ferments oxydants des champignons en solution dans la glycerine. 49. 454. 1897.
Breul, L. Über die Verteilung des Hautpigments bei verschiedenen Menschenrassen. J. D. Jena, Gust. Fischer 1896.
Bruch, C. Untersuchungen zur Kenntnis des körnigen Pigments der Wirbeltiere in physiol. u. pathol. Beziehung. Zürich 1844.
Brücke. Über den Farbenwechsel d. afrik. Chamäleons. Sitzgsber. der kais. Wien. Akad. d. Wiss. 1852, Bd. 4.
Burdach. Rudolf Wagners Physiol. der Erfahrungswissenschaft. Leipzig, Leop. Voss 1835.
Burger. Die Nebennieren und der Morb. Addis. Berlin 1883.
Buschke und Mulzer. Weitere Beobachtungen über Lichtpigment. Berliner klinische Wochenschrift. 1907, Nr. 49.
Busse. Über das Fortleben losgetrennter Gewebsteile. Virch. Arch. Bd. 149. 1897.
Carnot, Paul u. Cl. Deflandre. Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 1896. Nr. 6 u. 14.
Caspary, J. Über den Ort der Bildung d. Hautpigments. Arch. f. Dermatologie und Syphilis. Bd. 23. 1891.
Cohn, M. Der augenblickliche Stand der Pigmentfrage. Eine kritische Übersicht. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. 18. Bd. 1894. J.D.
Cone Claribel. Zur Kenntnis der Zellveränderungen in d. normalen u. patholog. Epidermis des Menschen. Frankf. Ztschr. f. Pathologie. 1. Bd. 1. Heft. 1907.
Chun. Über die Natur und die Entwickelung der Chromatophoren bei d. Cephalop. Verhandl. d. dtsch. zool. Gesellsch. 12. Vers. Giessen.
Dewitz. Untersuchungen über die Verwandlung der Insektenlarven. Arch. für Anatom. u. Physiol. 1902. p. 327.
— Recherches expérimentales sur la métamorphose des Insectes. C. r. d. l. s. b. 54.
— Sur l'action des enzymes (oxydases) dans la métamorphose des insectes.
Dewitz. Compt. rend. d. l. soc. biol. Bd. 54. p. 45.
Dohi, Sh. Über das Vorkommen der Spirochaeta pallida im Gewebe nebst einigen Bemerkungen über Spirochätenfärbung und die Kernfärbung mit Silber imprägnierter Präparate. Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 44. 1907.
Dunbar, L. J. D. 1884.
Durham. On the process of tyrosinases in the skins of some pigmented vertebrates. From the proceeding of the Royal Soc. 74. 310. 1904.
Ecker. Zeitschrift für rationelle Medizin. Bd. 6. 1843.
Ehrmann, S. Über das Ergrauen d. Haare und verwandte Prozesse. Allgem. Wien. med. Zeitung, 29. Jahrg. Nr. 29. 1884.
— Untersuchungen über die Physiologie u. Pathologie des Hautpigments. Vierteljahrsschr. f. Dermatologie u. Syphilis 1885 und 1886.
— Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach Versuchen am Farbenwechsel der Amphibien. Archiv f. Dermatologie 1892. 24. Jahrg.
— Zur Kenntnis von der Entwickelung und Wanderung des Pigments bei den Amphibien. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 24. Jahrg. 1892.
— Über die Entwickelung des Pigments bei den Amphibien. Zentralbl. f. Physiologie. (Verh. d. physiol. Gesellsch. i. Wien.) 1895.
— Die Weigertsche Fibrinfärbungsmethode und das Studium des Oberhautpigments. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 43.
— Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen der Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwickelung, nebst Bemerkungen über Blutbildung u. Haarwechsel. Bibl. medica. 1896. B. II. H. 6. Cassel.
— Mraček, Handbuch der Hautkrankheiten. Artikel Pigmentanomalien. Bd. I. Verlag Alfr. Hölder, Wien.
Eiselt. Die Diagnose des Pigment (melanotischen) Krebses durch d. Urin. Prager Vierteljahrsschrift 1858.
Enderlen. Über die Anheilung getrockneter und feucht aufbewahrter Hautstückchen. Deutsche Zeitschr. für Chirurgie. Bd. 48. 1898.
— Histolog. Untersuchungen über die Anheilung von Pfropfungen nach Thiersch u. Krause. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 45. 1897.
D'Evant. Intorus alla genesi del pigments epidermico. R. Acad. med. chir. Napoli.
Fick. Zur Kenntnis der weichen pigmentierten Nävi. Arch. f. Dermatologie und Syphilis. 9. Bd. 3. Heft.

Fischel, A. Über Beeinflussung und Entwickelung d. Pigments. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 47. Bd. 1896.
— Zur Pigmententwickelung. Anatom. Anzeiger. 12. Bd. Nr. 22.
Flemming. Beitrag zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1888.
— Zellsubstanz, Kern u. Zellteilung. Leipzig 1882.
von Fürth. Physiologische u. chemische Untersuchungen über melanotische Pigmente. Sammelreferat. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie. 15. Bd. 1904.
— und Schneider. Über tierische Tyrosinasen und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. Hofmeisters Beitr. I. 1901.
— und Jerusalem. Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente und der fermentativen Pigmentbildung. Hofmeister Beitr. 10. Bd. 1907.
Ganghofer und Przibram. Über das Verhalten des Harnes bei Melanosen. Prager Vierteljahrsschrift 1871.
Galeotti. Über die Granulationen in den Zellen. Internat. Monatsschr. f. Anatom. u. Physiologie. 12. Bd. 1895.
Garcia, S. Beiträge zur Kenntnis d. Haarwechsels bei menschlichen Embryonen u. Neugeborenen. Morphol. Arb. Bd. I. 1891.
Gessard. Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval. C. r. 1838. 1903.
— Tyrosinase animale. C.r. de biol. 54. 1902.
— Sur deux phénomènes de la coloration, dus à la tyrosinase. C. r. d. d. biol. 57.
— Étude sur la tyrosinase. Ann. de l'institut. Pasteur 15. 1901.
Goldschmidt. Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Biol. Zentralbl. 24. Bd. 1904.
Grawitz. Über Leben und Tod. Rektoratsrede. Greifswald 1896.
— Biologische Studien. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1897. Nr. 1—3.
Greenhow. On Addison-disease. London 1866.
Grund. Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigments. Beitr. zur pathol. Anat. u. allgem. Pathologie. Festschrift für Arnold. 7. Supplem.
Haecker. Das Keimbläschen, seine Elemente und Lageveränderung. Arch. für mikrosk. Anatomie. Bd. 42. 1893.
— Die Vorstadien der Eireifung. Arch. für mikrosk. Anatomie. Bd. 45. 1895.
Hahn und Weik. 2 Fälle von Xeroderma pigmentosum mit experimentellen Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Lichtarten von Dr. G. Hahn und Dr. H. Weik. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 87. Bd. 2. u. 3. Hft. 1907.
Halpern, J. Über das Verhalten des Pigments in der Oberhaut des Menschen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 23. Jahrg. 1891.
Hannemann, J. H. Curiosum scrutinium migredinis posterorum. Kiloni 1677.
Hellmich. Experimenteller Beitrag zur Genese des Epidermispigments. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. 45. 1907. J. D. Hamburg 1907. Leop. Voß.
Henle. Symbol. ad anator. villor. Berl. 1837.
Hertwig, R. Physiologische Degeneration bei Actinosphaerium Eichhorni. Festschrift für Haeckel. Jena 1904.
Heusinger, C. F. Untersuchungen über d. anomale Kohle- und Pigmentbildung in dem menschlichen Körper. Eisenach 1823.
Hirschfeld, E. Untersuchungen über die schwarzen Farbstoffe der Choreoiden und verwandter Pigmente. Zeitschr. f. physiol. Chemie XIII, 1889.
Hoppe-Seyler, F. Über Indikan als constanten Harnbestandteil. Virchows Arch. Bd. 27. 1863.
Jacoby, M. Über fermentative Eiweißspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Zeitschrift für physiolog. Chemie. 1906. Bd. 30.
Jadassohn, J. Über die Pityriasis rubra (Hebra) und ihre Beziehungen zur Tuberkulose, nebst Bemerkungen über Pigmentverschleppung aus der Haut. Wien und Leipzig, Archiv für Dermatologie u. Syphilis 1892.
Jarisch. Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. 23. Jahrg. 1891.
— Über Anatomie und Entwickelung des Oberhautpigments beim Frosche. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 24. Jahrg. 1892.
— Über die Bildung des Pigments in den Oberhautzellen. Arch. f. Dermatol. und Syphilis. 24. Jahrg. 1892.
Kazzander, J. Über die Pigmentation d. Uterinschleimhaut des Schafes. Archiv f. mikrosk. Anatom. Bd. 36, 1890.
Kaposi, M. Über Pathogenese der Pigmentierungen und Entfärbungen d. Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. Bd. 23, 1891.
Karg. Studien über transplantierte Haut. Arch. f. Anat. u. Physiol. anat. Abteil. 1888.
Key und Retzius. Zur Kenntnis d. Saftbahnen in der Haut des Menschen. Biol. Untersuchungen 1881.
Kerbert. Über die Haut der Reptilien u. anderer Wirbeltiere. Arch. für mikroskop. Anatomie. Bd. XIII. 1877.
Kodis, Th. Epithel und Wanderzelle in der Haut d. Froschlarvenschwanzes. Arch. für Physiol. von Dubois-Reymond. 1889. Suppl. f. Physiologie.

Kölliker. Woher stammt das Pigment in den Oberhautgebilden? Anatom. Anzeiger 1887.
— Über die Entstehung des Pigments in den Oberhautgebilden. Sitzungsbericht d. Würzb. physiol. med. Sektion v. 4. Juli 1887.
— Histologie über Rhinocrypt. annecteus. Würzburg. naturwiss. Zeitschr. 1860. 1. Bd.
— Über die Entstehung des Pigments in den Oberhautgebilden. Zeitschr. f. wiss. Zoologie. Bd. II. 1850. Bd. 45. 1887.
— Mikroskopische Anatomie. 1850. Leipzig.
— Handbuch der Gewebelehre d. Menschen. 1863. Leipzig.
Kromayer. Oberhautpigment der Säugetiere. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 42. 1893.
— Einige epitheliale Gebilde in neuer Auffassung. Beiträge z. Pigmentfrage. Dermat. Zeitschr. 1897. Bd. 4.
Langerhans, R. Über die Nerven der menschlichen Haut. Arch. für patholog. Anatomie. Bd. 44.
Leydig. Histologie. 1857.
— Über die äußeren Bedeckungen der Reptilien und Amphibien. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 9. Bd. 1873.
— Beiträge zur normalen u. patholog. Anatomie der Arterien. Arch. für mikrosk. Anatomie. 1873.
— F. Integument und Hautsinnesorgane. Zool. Jahrbuch, Abt. f. Anatomie u. Ontogenese der Tiere. 8. Bd.
List, J. H. Zur Herkunft des Pigments in der Oberhaut. Anatom. Anzeig. IV. 1889. Biol. Zentralbl. X. 1889.
Lubarsch. Über das Vorkommen kristallinischer und kristalloider Bildungen in den Zellen des menschlichen Hodens. Virchows Archiv. 145. Bd. 1886.
— Zur Frage der Pigmentbildung. Anatom. Anzeiger. 13. Bd. 1896.
Lister. On the cutaneous pigmentary system of the frog. Philos. Transact. Vol. 1848. 1859.
Loeb, L. Transplantation of skin and the origin of pigment. Published William M. Wark. Chicago 1889.
— Transplantation of skin and the origin of pigment. Medicine V. 177—183. 1889.
— J. Über Transplantation von weißer Haut auf einen Defekt in schwarzer Haut und umgekehrt am Ohr des Meerschweinchens. Arch. f. Entwickelungsmechanik d. Organismen. 6. Bd. 1898.
Lukjanow. Über eine eigentümliche Kolbenform des Kernkörperchens. Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. 32. 1888.
— Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.
Ljunggreen. Von der Fähigkeit d. Hautepithels außerhalb des Organismus sein Leben zu erhalten, mit Berücksichtigung der Hauttransplantation. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 47. 1898.
Maurer. Die Epidermis. Leipzig 1896.
Mayer, S. Beiträge zur Histologie und Physiologie des Epitels. Lotos Neue Folge Bd. 12. 1892.
Meckel. Siehe Histoire de l'Académie des sciences de Berlin. 1753.
Meirowsky, E. Die Entstehung des Oberhautpigments in der Oberhaut selbst. 1. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte für prakt. Dermatologie. 1906. Bd. 42.
— Die Entstehung des Oberhautpigments aus der Substanz der Kernkörperchen. 2. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1906. Bd. 43.
— Besitzt das atrophische Narbenepithel der Weißen die Fähigkeit zur Pigmentbildung? 3. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. pr. Dermatol. 1906. Bd. 43.
— Ursprung u. Bildung des Kutispigments. ebenda 1906. Bd. 43.
— Über den Pigmentierungsvorgang bei d. Regeneration der Epidermis nach der Finsenbestrahlung usw. Monatsheft f. prakt. Dermatol. 1907. Bd. 44.
— Anatom. Sekt. der Naturforscherversammlung. Dresden 1907.
Merkel. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. XI. 1875.
Mertsching, A. Beiträge zur Histologie des Haars und Haarbalges. Arch. f. mikrosk. Anatomie. B. 31. 1888.
— Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. Virch. Arch. Bd. 116. 1889.
Meyerson, S. Zur Pigmentfrage. Virch. Arch. Bd. 118. 1889.
Morgagni. De sedibus et causis morbunum. Lic. I. lettre V. § 17. Hier die Mitteilung über Santorini.
Montgomery. Journal of morphology. Vol. 15. 1898.
Müller, H. Bewegungserscheinungen an ramifizierten Pigmentzellen der Epidermis. Würzbg. naturw. Zeitschr. 1860. Bd. 1.
Neuberg. Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virch. Arch. Bd. 192. Hft. 3. 1908.
Neumann, E. Beiträge zur Kenntnis des pathologischen Pigments. Virch. Arch. Bd. 3. 1888.
Nothnagel. Zur Pathologie des Morb. Addison. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IX. Hft. 3 u. 4.
Pappenheim, A. Bemerkungen zur Kenntnis und Bedeutung der basophilen Punktierung (Körnelung) der roten Blutkörperchen. Folia Hämat. 5. Bd. Nr. 6. 1908.
Pfitzner, W. Die Leydigschen Schleimzellen in der Epidermis der Larve von Salamandra maculata. Dissert. Kiel 1879.

Pizon, A. Origine et vitalité des granules pigmentaires des Tunicers etc. Verhandl. d. V. intern. zool. Kongress. Berlin 1901.

Philippson. Über Hautpigment. Fortschr. der Med, Nr. 6. 1890.

Pluschkoff, J. Beiträge zur Histologie der Haut bei Säugetieren. Kasan 1890.

Pouchet, G. Des colorations de l'épiderme. Adrien Delahaye. Paris 1864.

Post, H. Über normale und pathol. Pigmentierung der Oberhautgebilde. Virch. Arch. Bd. 135. 1893 und I. D.

Primavera. Beitrag zum Studium des Pigments der Melanosarkome. Giorn. internaz. delle scienze med. 1907. No. 21.

von Prowazek, S. Beitrag zur Pigmentfrage. Zool. Anzeiger 1900. p. 477.

— Ein Beitrag zur Genese des Pigments. Zool. Anzeiger 1907. p. 863.

Przibram, A. Melanin im Harn. Prager Vierteljahrsschrift. 4. 1865.

Rabl, H. Die Entwicklung des Pigments in der Dunenfeder des Hühnchens. Physiol. Centrbl. 8. Bd. 1894.

— Über die Herkunft des Pigments in der Haut der urodelen Larve. Anat. Anzeig. Bd. 10. 1894.

— Artikel Anatomie der Haut in Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten Bd, 1.

— Pigment und Pigmentzellen in der Haut der Wirbeltiere. Erg. der Anat. und Entwicklungsgeschichte von Merkel u. Bonnet. 6 Bd. 1892.

Reich. Über die Entstehung des Milzpigments. Virch. Arch. Bd. 160, 1901.

Reinke, F. Zellstudien. C. Über Pigment, seine Entstehung und Bedeutung. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 43. 1894.

— Über Pigment und dessen Bildung bei Tieren. Rostocker Zeitg. Nr. 534. 1893.

Renaut. Dictionnaire encyclopéd. 1882. Soc. hebd. d. méd. et de Chir. 1885.

Remak, R. Untersuchung über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin 1855.

Retterer; S. Sur le lieu et le mode de formation du pigment. cutané chez les mammifères. Soc. d. biol. 1887.

Ribbert, H. Über das Melanosarkom. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathologie. Bd. 21.

Riecke. Über Formen und Entwicklung der Pigmentzellen der Choreoidea. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 37. 1891.

Riehl, G. Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen Haar. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphil. 11. Jahrgang 1884.

Risel. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. 1870.

Rössle, R. Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1904. Bd. II.

Rosenstad, B. Studien über die Abstammung und die Bildung des Hautpigments. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 50. 1897.

— Zellgranula, Keratohyalingranula, Pigmentgranula. Monatsschr. f. Anatomie u. Physiol. Bd. X. 1893.

Rossbach. Addisonsche Krankheit und Sklerodermie. Virch. Arch. Bd. 50. 1870.

Ryisch. Thesauraus anatomicus. Tab. CXI. Tg. 2.

Rynbeck, van. Ergebnisse der Physiol. v. Asher u. Spiro. II. Abteilg. 1906.

Samuely, F. Über die aus Eiweiß hervorgehenden Melanine. Hofmeisters Beiträge. Bd. 2. 1902.

Sangiovanni, S. Descrizione d'un particolare sisteina di organo cromoforo espansivo dermoideo e dei femomeni ch'esse produce scopesto nei molluschi cefaloso di. Giornale enciclopedico di Napoli Nr. 9. 1819.

— Description d'un système particulier d'organes chromophores chez plusieurs Mollusques céphalopodes. Ann. des Sciences natur. Paris 1829.

Sarasin, P. u. Fr. Ergebnisse naturwissenschaftlicher Forschungen auf Ceylon. II. Band, 2. Heft.

Schick, F. Eisenreaktionen in den Melanosarkomen der Choreoidea. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Festschrift für Arnold. 7 Supplem.

Schmidt, M. B. Über die Verwandschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zu sogenannten Hämosiderinen. Virch. Arch. Bd. 115. 1889.

— Hämorrhagie und Pigmentbildung. Ergebn. d. allgemeinen Pathologie von Lubarsch und Ostertag. Abt. 2. 1895 und 3. Jahrg. 1896.

— Über das Hämosoderin und Melanin. Vischers Archiv. Bd. 163. 1900.

Schmiedeberg, O. Über Elementarformeln einiger Eiweißkörper und über die Zusammensetzung und Natur einiger Melanine. Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharm. Bd. 39. 1897.

Schmorl, G. Über Pigmentverschloppung aus der Haut. Zentralbl. für allgemeine Pathologie. 4. Bd. 18 3.

Schobl. Das äußere Ohr des Igels als Tastorgan. Archiv für mikrosk. Anatomie. 8 Bde. 1872.

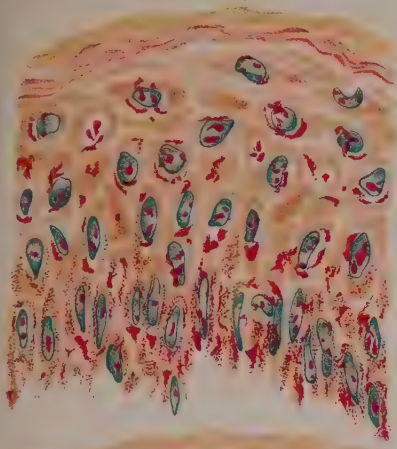
Schultze, F. E. Epithel und Drüsenzellen. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 3. 1876.

Schwalbe, G. Über die Hautfarbe des Menschen und der Säugetiere. Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 11. 1892.

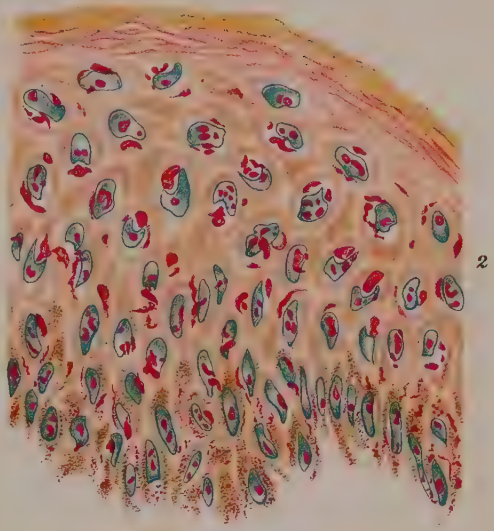
— Über den Farbenwechsel winterweißer Tiere. Ein Beitrag vom Haarwechsel und zur Frage nach der Herkunft des Hautpigments. Morphol. Arbeit. Herausgeg. v. G. Schwalbe. Bd. II. Heft 3. 1893.

Sieber. Über die Pigmente der Choreoiden und der Haare. Archiv. f. experiment. Pathol. und Pharmacol. 20 Bd. 1806.
Simon, G. Zur Entwicklung des Haares. Joh. Müflers Arch. 1841.
— Die Hautkrankheiten durch anatomische Untersuchungen bearbeitet. Berlin 1851. G. Reiner.
Solger. Zur Struktur der Pigmentzellen. Zool. Anzeiger. Jahrgang 12. 1889.
— Über Pigmentzellen und deren Zentralmasse. Mitteil. d. naturwiss. Vereins v. Neu-Vorpommern u. Rügen. Jahrg. 22. Nr. 11.
Spiegler, Eduard. Über das Hautpigment. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1903. Bd. IV. Heft 1 u. 2.
— Über das Hautpigment nebst Versuchen über das Choreoidalpigment. Zwei Mitteilungen. Beitr. z. chem. Phys. u. Pathol. X. Heft 7 u. 8. 1902.
Staffel. Genese des melanot. Pigments. Vortrag im Chemnitz. ärztl. Verein. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 6.
— Zur Genese des Hautpigments. Vers. d. deutsch. pathol. Gesellsch. in Dresden. 1897.
Stark, J. S. Reinhold Wagner.
Steinhaus. Über abnormale Einschlüsse in d. Zellkernen menschlicher Gewebe. Zentrbl. f. allgem. Patholog. 2. Bd.
Stiller. Über Melanurie und Krebssymptom. Dt. Arch. für klinische Medizin. Bd. 16. 1875.
Todd u. Bowman. The physiological anatomy and physiology of man. London 1847.
Umber. Über Melanogenurie. Vortr. in der biol. Abt. d. ärztl. Vereins in Hamburg. Münchener medizinische Wochenschrift. 26. März 1907. No. 13.
Unna, P. G. Die Fortschritte der Hautanatomie in den letzten 5 Jahren. VI. Das Pigment der Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. Bd. 8. 1889.
— Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut. Ziemssens Handbuch der speziell. Pathol. u. Therapie. 1883.
— Histopathologie der Haut. 1894.
Virchow, R. Chromathophoren beim Frosch. Virch. Arch. Bd. 6. 1854.
— Die pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. 1. 1847.
Wagner, R. Über das Farbenspiel, den Bau der Chromathophoren und das Atmen der Cephalopoden. Isis von Oken. 1833. Bd. VI. Leipzig.
— Über die merkwürdige Bewegung der Farbenzellen (Chromathophoren) und eine mutmaßliche neue Reihe von Bewegungsphänomen in der organischen Natur. Arch. f. Naturgesch. v. Wiegmann. Bd. I. 1841.
— Observationes de colore Äthiopium. Nova littera maris balthic. 1699. Hier die Mitteilung über J. Stark.
— Handwörterbuch der Physiologie. Braunschweig, Vieweg & Sohn. 1841.
Waldeyer. Xanthelasma palpebrarum. Virch. Arch. 1871. Bd. 52.
— Atlas der menschlichen und tierischen Haut. Lahr 1884.
Wieting und Hamdi. Über die physiolog. und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblastome. Ein primäres Melanoblastom der Gallenblase. Zieglers Beiträge. 42. Bd. 1907.
Wentscher. Experimentelle Studien über das Eigenleben menschlicher Epidermiszellen außerhalb des Organismus. Zieglers Beiträge. Bd. 24. 1898.
Wermann. Beiträge zur Lehre vom Hautpigment. 1. Kongr. d. deutsch. dermatol. Gesellsch. Wien 1889. Braumüller.
Werndl. Pigmententstehung auf Grund vorgebildeter Tyrosinase. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. 1907. Nr. 23, pag. 623.
Widmark, J. De l'influence de la lumière sur la peau. Verhandl. d. biol. Vereins i. Stockholm. I. 1888/89.
Wild, R. von. Über die Einwanderung von Pigment in das Epithel der äußeren Haut bei Melanosarkom. Diss. Straßburg 1880.
Winkler, F. Zur Frage nach dem Ursprung des Pigmentes. Mitteil. aus dem embryolog. Institut der Univers. Wien von S. Schenk. 1892.
Zimmermann. Über die Teilung der Pigmentzellen. Arch. f. mikroskop. Anatomie. 1890. Bd. 36.
— Studien über Pigmentzellen. Arch. f. mikroskop. Anatomie. 41. Bd. 1892.

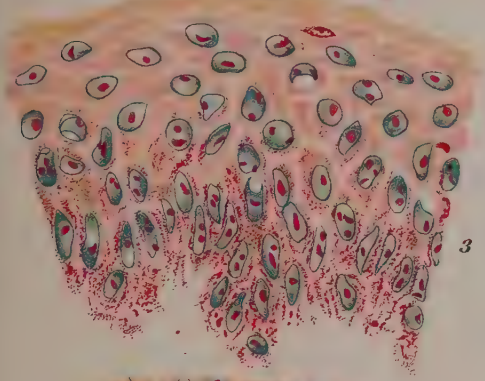
Buchdruckerei Julius Klinkhardt, Leipzig.



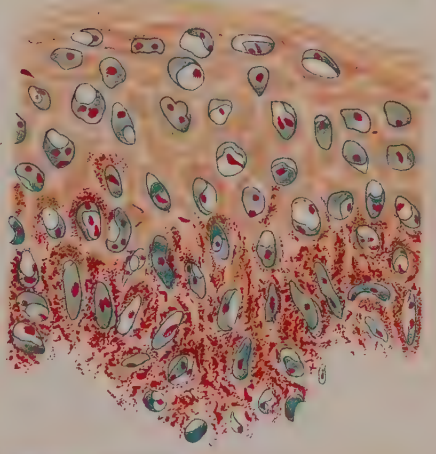
1



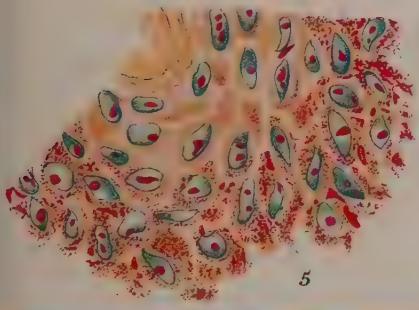
2



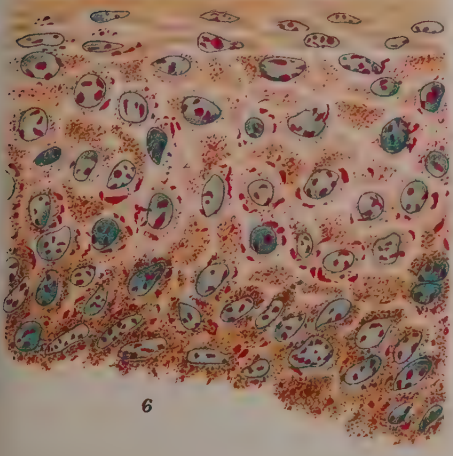
3



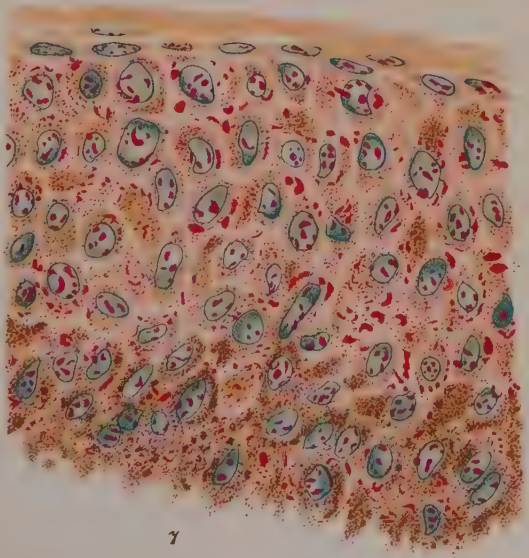
4



5



6



7

Limpricht del.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.

Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.

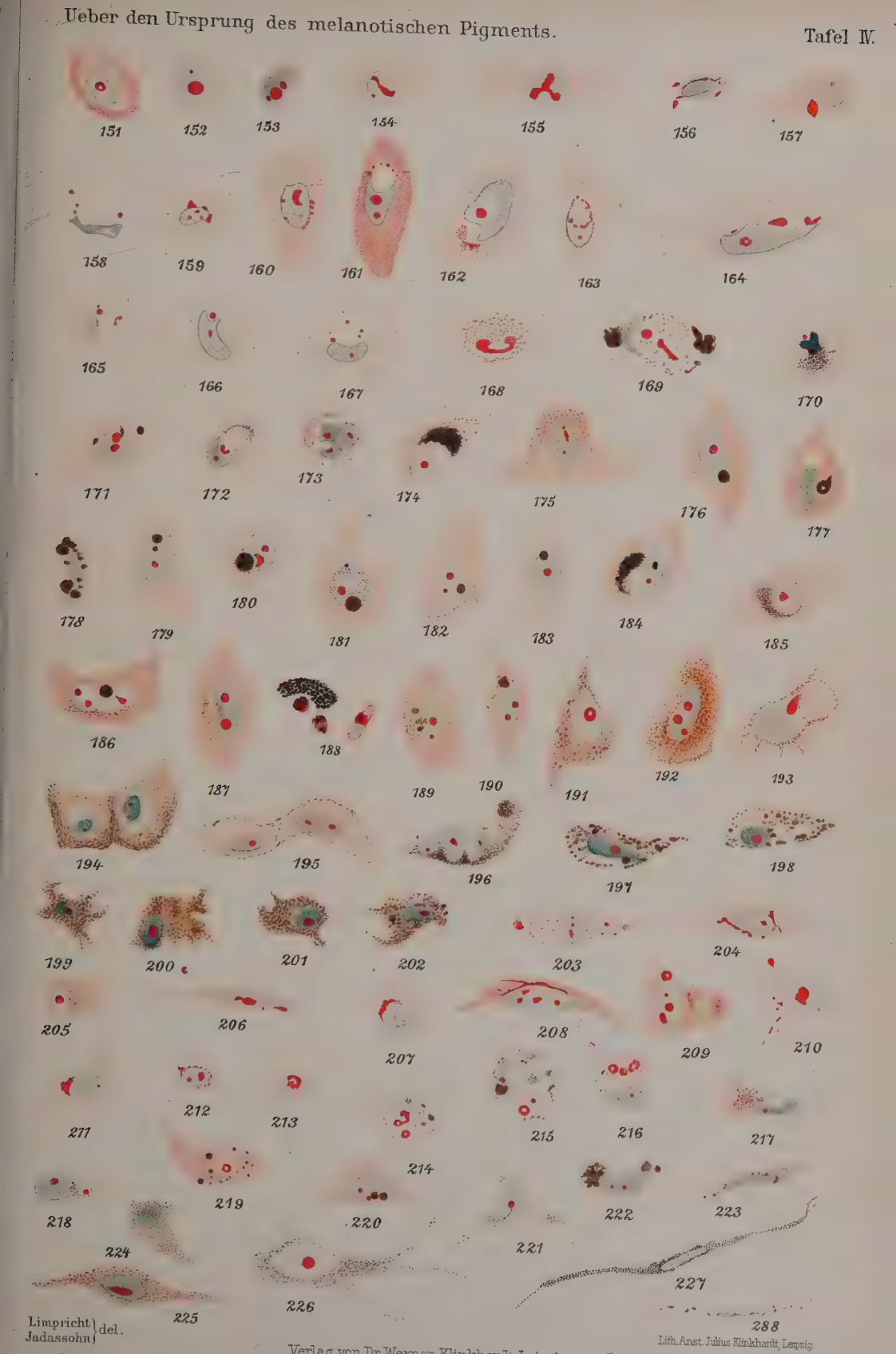
Jadassohn del.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.

Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.

Limpricht del.

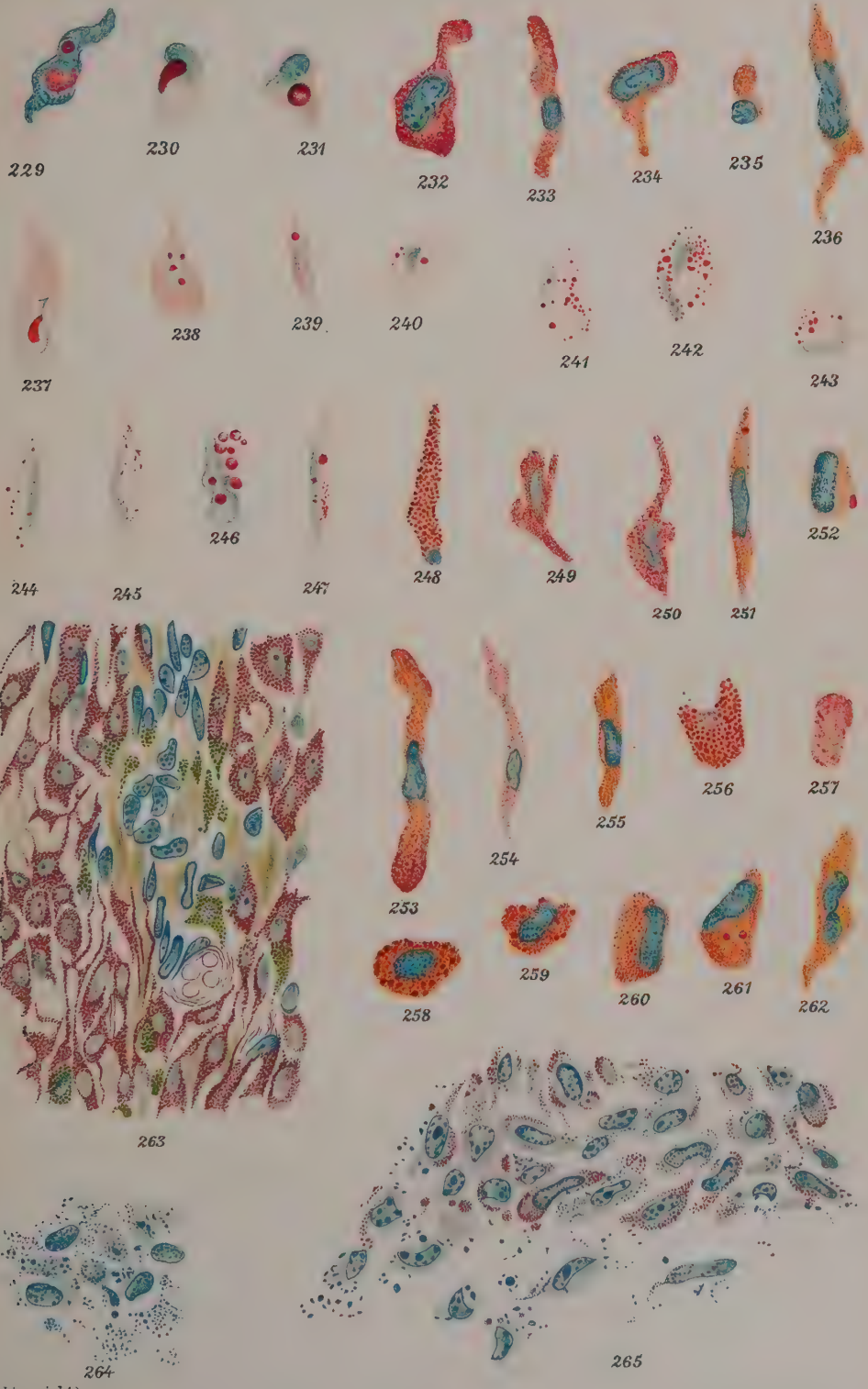
Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.



Limpricht } del.
Jadassohn }

Verlag von Dr. Werner Klinkhardt in Leipzig.

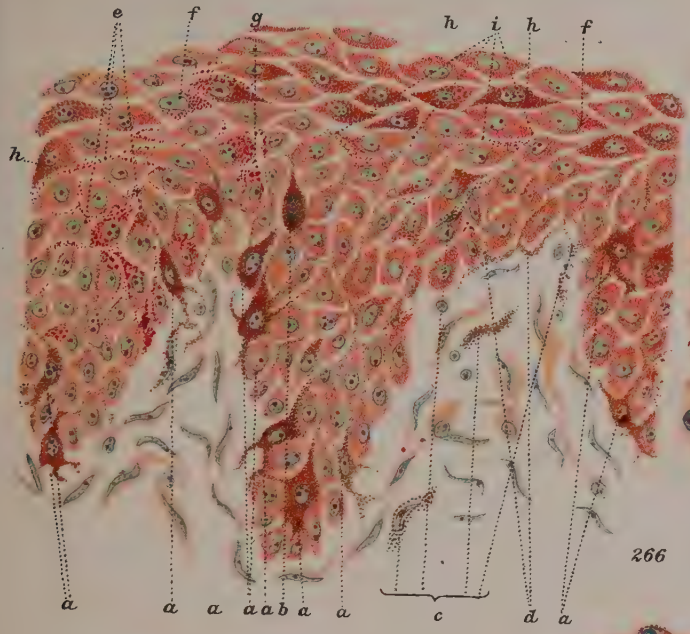
Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.



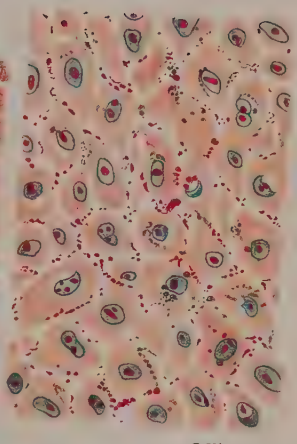
Limpricht } del.
Jadassohn }

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig

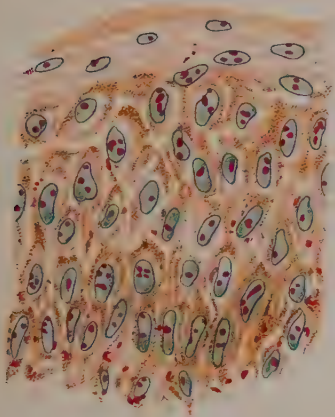
Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.



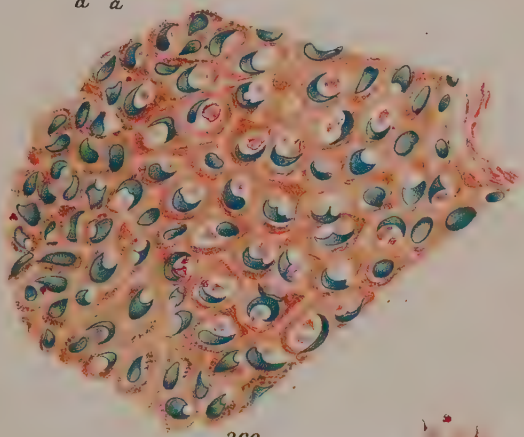
266



267



268



269

272

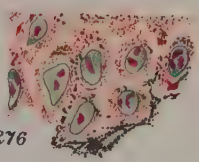
271

274

273

270

275



276

Limpricht } del.
Jadassohn }

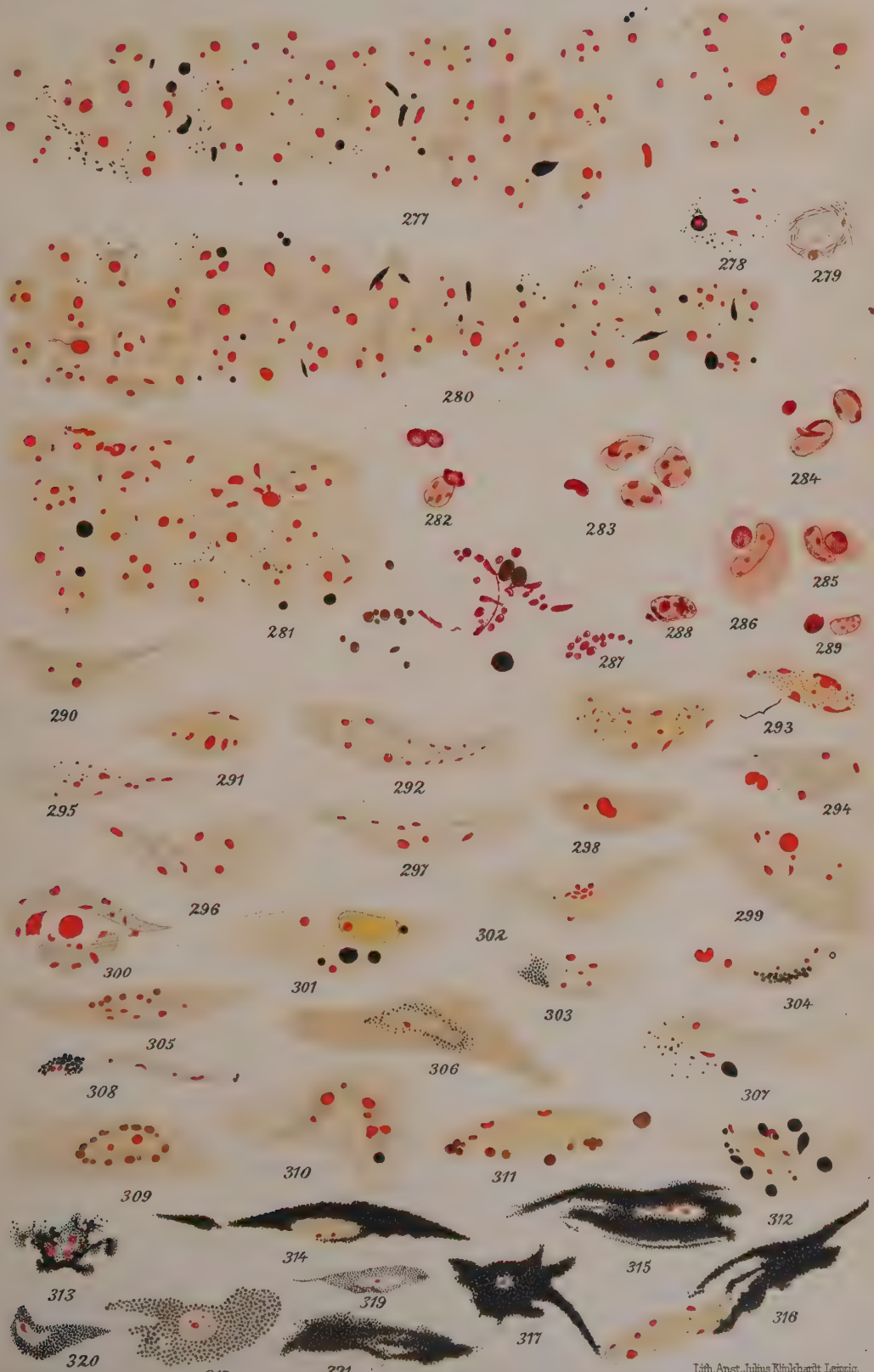
Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.

Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.

Limpricht } del.
Jadassohn }

Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.



Limpricht } del.
Jadassohn }
Verlag von Dr. Werner Klinkhardt, Leipzig.
Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig.

27 D 306
Uber den Ursprung des melanotis1908
Countway Library BEZ4556
3 2044 046 152 807

27 D 306
Uber den Ursprung des melanotis 1908
Countway Library BEZ4556
3 2044 046 152 807